

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

F. RATHERY

PREMIÈRE PARTIE

1900-1925

PARIS
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19
1932

à M. le docteur Rettar
Hommage très respectueux
F Rathery

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES



DU

Dr Francis RATHERY



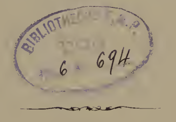
TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr FRANCIS RATHERY







PARIS
LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS
19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1925

INTRODUCTION

APERÇU GÉNÉRAL DES TRAVAUX

Je me suis constamment efforcé, dès le début de ma carrière médicale, d'associer intimement l'observation approfondie du malade avec les recherches de laboratoire.

J'ai du reste été confirmé dans cette tendance naturelle de mon esprit par mes Maîtres qui, dès le début de mon internat, m'ont montré l'importance du travail expérimental et du contrôle constant du laboratoire. Les Professeurs Gilbert, Chauffard, Chantemesse, Debove, Brissaud, le Docteur André Petit m'ont accueilli dans leurs services et leurs laboratoires et ont guidé mes premiers pas dans cette voie de la médecine expérimentale. Mon ami Castaigne m'a apporté au début de mes études médicales, l'appui de sa haute compétence.

Mon internat terminé, j'ai travaillé au laboratoire de Debove à Beaujon. J'ai eu à ce moment, la rare bonne fortune de rencontrer deux physiologistes de grande valeur, André Mayer et G. Schaeffer qui sont pour moi deux amis; nous avons associé nos efforts pendant de nombreuses années; nos recherches faites en collaboration constante au laboratoire de physiologie du Professeur François-Franck, au Collège de France n'ont été interrompues que par la guerre; nous avions rassemblé à ce moment des documents expérimentaux très nombreux dont nous pûmes fort

heureusement publier la plus grande partie avant la déclaration de guerre. Cette collaboration qui fut pour nous très féconde n'a cessé que parce que mes deux collaborateurs ont été appelés après la guerre à des fonctions officielles à la Faculté de Strasbourg ; je ne saurais oublier tout le charme de ces longues heures passées au laboratoire du Collège de France dans le seul désir de chercher et de trouver.

Après le grand bouleversement mondial, malgré les difficultés considérables qui vinrent entraver les recherches purement scientifiques, mon désir de reprendre mes travaux de médecine expérimentale se trouva facilité par deux circonstances qui furent pour moi tout particulièrement heureuses. Mon ami, le Professeur Carnot voulut bien m'associer à ses travaux et je n'ai cessé depuis ce temps d'expérimenter avec lui au laboratoire de thérapeutique. D'autre part, mes recherches sur les maladies de la nutrition auxquelles m'inclinaient plus particulièrement des considérations familiales, me rendaient indispensable, le travail en commun avec des chimistes très avertis; mon excellent maître, le Professeur Desgrez voulut bien m'accueillir à son laboratoire, me prodiguer ses précieux conseils et avec H. Bierry dont tout le monde connaît et apprécie la valeur comme physiologiste et chimiste, nous avons pu faire tous trois en commun de nombreuses recherches sur le diabète, l'insuline et les maladies de la nutrition.

Je ne saurais oublier que M. le Doyen H. Roger voulut bien m'associer à certaines de ses recherches; nous avons pu étudier ainsi avec L. Binet certaines questions concernant le rôle du poumon dans la glycolyse.

J'ai enfin au Museum travaillé en collaboration avec Lucet; nos recherches concernant les réactions déterminées par l'intoxication morphinique très prolongée chez le cheval et le lapin n'ont du reste pas été publiées.

Je laisse volontairement de côté dans mon exposé mes travaux didactiques et je ne m'occuperai que de mes recherches originales.

Je divise mon exposé de titre en deux parties principales :

La Première Partie concerne mes recherches strictement expérimentales sur l'animal : Recherches de médecine expérimentale et de Pathologie Comparée.

La Deuxième Partie a trait à mes travaux sur l'homme : Recherches de physiologie pathologique, de thérapeutique expérimentale et de clinique.

PREMIÈRE PARTIE

Recherches de médecine expérimentale et de Pathologie comparée chez l'animal.

Ces travaux sont réunis en quatre *chapitres principaux.*

LE PREMIER CHAPITRE concerne nos ÉTUDES SUR **le rein**. Nous avons tout d'abord cherché à obtenir une *technique sûre*, nous permettant d'éliminer les causes d'erreur résultant de la cadavérisation et des fixations. Nous avons alors abordé l'étude chez une série d'*animaux*, du *rein normal.* Passant du poulpe, du triton, de la grenouille et du tupinambis teguixin au rat, à la souris, au lapin, à la marmotte, au cobaye et au chien, nous avons cherché à établir la structure fine du protoplasma de la cellule rénale.

Nous avons alors abordé l'*histo-physiologie* de la sécrétion urinaire cherché les modifications de structure survenant du fait de cette sécrétion, établi le rôle respectif des tubes contournés et des glomérules.

Passant alors à l'étude des *néphrites expérimentales*, nous avons montré l'intérêt des méthodes dites *in vivo* et *in vitro*, établi les différents types de lésions anatomo-pathologiques : la *cytolyse* et l'*homogénéisation* avec leurs divers stades qui sont aujourd'hui universellement admis. Nous avons pu montrer les rapports qui existaient entre la *composition chimique* du tissu rénal et les variations d'aspect histologiques.

Nous avons successivement étudié la néphrite expérimentale par le *sublimé*, la *ricine*, l'*abrine*, les *toxines microbiennes*, le *chloroforme*, l'*éther*; nous avons montré l'influence des divers anesthésiques généraux sur le rein. Nous avons cherché l'action du *chlorure de sodium* sur l'épithélium rénal, étudié l'*osmo-nocivité* et montré l'existence d'un liquide *réno-conservateur*.

Nous avons recherché les lésions produites par l'injection d'*acides gras*, de *savons* et d'*éthers*, et les lésions pouvant résulter

de l'état d'*inanition*; nous avons d'autre part étudié les lésions du rein à la suite d'injections des acides *butyriques*, *oxybutyriques* α et β.

Nous avons abordé ensuite l'étude des *lésions expérimentales* par le *blanc d'œuf* et la physiologie pathologique de l'*albuminurie*.

Nos études sur la toxicité de l'émulsion rénale nous conduisaient à des recherches sur les *néphrotoxines*; nous étudions les néphrotoxines fabriquées artificiellement par l'injection à l'animal de parenchyme rénal : hétero-, iso- et auto-néphrotoxines et les néphrotoxines fabriquées spontanément dans l'organisme par le rein malade; nous abordons enfin le problème de l'*hérédité rénale* au point de vue expérimental.

Nous avons, au moyen d'une technique nouvelle que nous avons longuement et minutieusement établie avec Carnot, étudié la *perfusion rénale*, montré l'influence du *système nerveux* sur la sécrétion rénale, le rôle de la *tension* et de la *viscosité* sur le *débit sanguin*, la *diurèse*; nous avons cherché à établir les modes de sécrétion de l'*urée*, du *chlorure de sodium et du glucose* au cours de ces perfusions; nous avons, d'autre part, tenté d'établir par la même méthode le mode d'action des *diurétiques*.

Nous signalons enfin nos recherches sur les effets des *ligatures temporaires* des veines rénales, les troubles du métabolisme à la suite de la *ligature expérimentale* des *uretères*, les effets diurétiques des *urines de crise*, l'influence des préparations *bismuthiques* sur la sécrétion urinaire et l'état histologique du parenchyme rénal.

Le Deuxième chapitre concerne nos travaux sur le **foie**.

Nous avons tout d'abord, comme pour nos études sur le rein, cherché à établir la *structure fine de la cellule hépatique*.

Nos travaux sur la *cellule hépatique normale* et ses *variations physiologiques*, ont fait l'objet de recherches portant sur plusieurs milliers d'animaux de toutes espèces; elles se sont prolongées pendant plus de cinq années, en étroite collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer.

Nous montrons tout d'abord que l'*état clair* n'est pas l'état normal de la cellule hépatique, mais que celle-ci est bourrée de *mitochondries*. Nous avons fait une très longue *étude expérimentale*

des mitochondries chez les poïkilothermes : grenouille, tortue, carpe, brochet, truite, anguille, murène, torpille, homard ; chez les oiseaux ; chez les hibernants : chauve-souris et marmotte, et enfin chez le rat, la souris, le chat, le lapin, le chien, etc. Nous avons étudié le rôle du *jeûne*, de l'*alimentation* forcée, du *gavage* (oie), des *régimes variés*, etc. Nous avons cherché à établir les propriétés *physiques* (solubilité, précipitabilité) et *chimiques* (action des agents oxydants, de l'iode, du brome etc.) des mitochondries ; la réaction aux *mélanges chromo-osmiques*, les caractères de *colorabilité* des granulations. Nous avons étudié la morphologie de la cellule hépatique à l'état *frais* et après l'action de différents *fixateurs*.

Nous abordons ensuite l'étude de la *cellule hépatique pathologique*, indiquons ici l'importance des altérations *cadavériques* et décrivons les différents types de *lésions expérimentales* : *cytolyse* et *homogénéisation*, aujourd'hui admis par tous les auteurs. Nous décrivons les réactions du foie à *diverses substances organiques pouvant se produire dans l'organisme au cours du métabolisme normal ou pathologique* : action des acides organiques ; acides gras saturés, acides non saturés, acides bibasiques, acides alcools, l'action des bases organiques : amines diverses, bases pyridiques.

Les acides et bases organiques amènent en général la cytolyse ; un certain nombre de corps provoquent au contraire d'emblée et toujours les lésions d'homogénéisation (hydrazines, pyrrol).

Nous étudions les réactions du foie aux *toxines microbiennes*, à la *ricine*, à la *sapotoxine*, à certains poisons *chimiques minéraux* : sublimé, acide chromique, phosphore. Nous montrons expérimentalement l'action néfaste du *chloroforme* et de *l'éther*.

A la suite de ces longues études, et possédant un matériel expérimental suffisant, nous avons pu établir, ce qui, à notre connaissance n'avait pas encore été tenté, qu'il existait un *parallélisme entre la composition* chimique du tissu hépatique et ses *aspects cytologiques*. Le chondriome hépatique a un aspect morphologique conditionné par la présence dans la cellule, de lipoïdes phosphorés à acides gras non saturés. La cytolyse et l'homogénéisation se caractérisent, au point de vue chimique, par des concentrations différentes en phosphore lipoïdique.

Nous avons étudié avec Terroine la formation *du foie gras au cours du gavage de l'oie*, et avec Morel les lésions du foie chez *le chien parathyroprivé*.

Enfin, avec H. Bierry, nous avons montré le *rôle du foie* dans la libération du sucre aux dépens des *protéiques plasmatiques* ; il s'agit là d'une fonction nouvelle du foie qui n'avait pas encore été signalée.

Le TROISIÈME CHAPITRE a trait à nos études sur le **diabète pancréatique expérimental et à nos travaux expérimentaux sur l'insuline**.

Nous étudions les *variations de la glycémie sucre libre et sucre protéidique* chez l'animal *partiellement dépancréaté*, chez le chien *muni d'une greffe* et chez le chien *complètement dépancréaté sans greffe.* Nous recherchons les modes d'excrétion chez ces animaux des *corps cétoniques* et de l'*acide* β *oxybutyrique* :

En ce qui concerne l'insuline, nous exposons nos recherches sur la *préparation* et le *mode d'action* de l'insuline, les influences individuelles, le rôle de la dose, le *mode de titration;* nous étudions l'emploi de l'insuline par la *voie nasale*, les variations du *sucre protéidique*, après usage de l'insuline; la *glycolyse aseptique* et l'action de l'insuline *in vitro*; enfin l'action de l'insuline chez les chiens *thyroïdectomisés*.

Le QUATRIÈME CHAPITRE concerne nos travaux sur les **glycémies**.

Nous avons fait une étude très longue et très minutieuse du sucre *protéidique*, montré ses variations physiologiques et pathologiques étude qui pour une grande part, était toute nouvelle.

Nous étudions les *glycémies adrénaliniques* : hyperglycémie et glycosurie : les variations du sucre protéidique après injection d'adrénaline, les effets des bases adrénaliniques isomères optiques sur la glycémie, l'action antagoniste de l'ergotinine sur la glycosurie adrénalinique.

Nous recherchons les variations de la glycémie chez le chien après *splénectomie;* avec le Prof. H. Roger et Léon Binet, nous montrons l'action du *poumon sur le sucre du sang*.

Enfin, nous étudions avec Carnot la *zymase* de la levure de bière, et la *takadiastase*.

*
* *

Nous pouvons résumer ces travaux en indiquant que nos recherches expérimentales chez l'animal ont abouti.

A. — En ce qui concerne le rein. — A une étude *histophysiologique du rein* et à une description nouvelle des lésions de *néphrite expérimentale.*

B. — En ce qui concerne le foie. — A une étude longuement poursuivie des modifications de structure de la cellule hépatique, sous des influences très diverses, à une *description nouvelle* des lésions cellulaires et surtout à la démonstration de *rapports* existant entre la *composition chimique* de cette cellule et ses *aspects morphologiques.*

C.— En ce qui concerne le diabète expérimental, à des recherches sur les modifications de la glycémie et l'excrétion des corps acétoniques.

D. — En ce qui concerne l'insuline, à l'étude des modes de *préparation*, de *titration* et du *mécanisme d'action* de ce produit.

E.— Enfin nous avons fait une très longue étude du sucre protéidique, étudié l'influence du foie, du poumon, de la rate, et de certains corps comme l'adrénaline sur le *métabolisme hydrocarboné.*

DEUXIÈME PARTIE

Recherches sur l'organisme humain. — Physiologie. — Pathologie. — Thérapeutique expérimentale. — Clinique.

Nous avons réuni dans cette deuxième partie tous nos travaux originaux concernant l'organisme humain. Nous exposons nos recherches de médecine expérimentale ayant trait à la physiologie pathologique, à la thérapeutique et à la clinique.

Les travaux de laboratoire ont encore ici une très large part.

Nous avons groupé ces travaux en dix chapitres, concernant les *maladies du rein*, le *diabète sucré*, les *maladies de la nutrition*, les *maladies infectieuses*, les *maladies du cœur et du sang*, les *maladies du système nerveux*, les *maladies de l'appareil respiratoire*, les *maladies de l'appareil digestif*, les *intoxications* et enfin certains travaux divers. Nous insisterons plus particulièrement sur nos recherches concernant les MALADIES DU REIN et le DIABÈTE, car elles constituent certainement la partie la plus importante de notre œuvre médicale et scientifique, en ce qui concerne nos travaux sur l'organisme humain.

MALADIES DU REIN

Nous avons pu, en utilisant des pièces fraîches recueillies au cours d'interventions chirurgicales, établir la *structure fine* du rein; nous avons ensuite fait une *étude comparative* des lésions histologiques du rein à l'autopsie et de l'examen fonctionnel de la glande du vivant des malades et montré la valeur de l'azotémie et de la constante uréo-sécrétoire.

Nous avons abordé l'étude de l'*albuminurie*, montré l'intérêt de l'albuminurie *provoquée par le blanc d'œuf*, recherché la signification de l'albuminurie acéto-soluble, l'influence du *chlorure de sodium sur le fonctionnement du rein*; nous avons fait une étude critique

de la *cylindrurie*, recherché le rôle des *néphrotoxines* en pathologie rénale, notamment, en cas de *néphrite unilatérale*; enfin, nous avons abordé la question de la *débilité rénale* et de l'*hérédité rénale*.

Nous avons étudié certaines manifestations cliniques : albuminuries intermittentes, néphrites sans albuminurie, albuminuries des tuberculeux, syndromes hémorragiques, chylurie.

Nos efforts se sont tout particulièrement portés sur l'étude des *troubles humoraux* dans les néphrites : nous avons ainsi montré la haute valeur pronostique de l'*azotémie* signalée par Widal, et nous avons abordé l'étude de l'*azote total* du sang et de l'*azote résiduel*, celle de la *créatine* et de la *créatinine*, *du carbone résiduel* du plasma. Nous avons étudié l'état d'*acidose* chez les néphritiques. Enfin, nous avons fait une étude très minutieuse non seulement du sucre libre, mais surtout du *sucre protéidique*. Il s'agissait là d'un terrain jusqu'alors inexploré.

Nous avons montré les premiers, la fréquence de l'*hyperprotéidoglycémie*; nous avons étudié comparativement cette hyperprotéidoglycémie et l'azotémie, la constante uréo-sécrétoire, l'azote résiduel.

Nous avons montré enfin quelle signification on doit, pour nous, donner à l'hyperprotéidoglycémie dans les néphrites; nous avons complété ces recherches par l'étude des modifications des *albumines plasmatiques*.

En ce qui concerne la thérapeutique des affections rénales, nous avons fait un long travail sur l'*influence des anesthésiques*, la valeur thérapeutique des *injections intraveineuses* des *solutions hypertoniques* de glucose dans les néphrites azotémiques, montré le rôle de l'*opothérapie rénale* dans certaines albuminuries intermittentes, l'influence de la *médication bismuthique* sur le rein, cherché à établir la valeur de l'*hypertension obligatoire* des néphro-scléreux et le mode d'action des *cures thermales* dans les affections rénales.

LE DIABÈTE

Nous classerons nos travaux sous trois rubriques : *Clinique*, *Physiologie-pathologique*, *Thérapeutique*.

Clinique.

Nous avons publié des travaux d'ensemble sur le diabète; notamment, un livre dans la collection de la Bibliothèque des Connaissances médicales, un très long article dans le Manuel de Médecine, et une nouvelle édition du livre de Bouchardat dans laquelle nous n'avons retenu que les données cliniques et thérapeutiques qui servent encore de base fondamentale à l'étude du diabète.

Nous avons individualisé deux formes *fondamentales* du diabète : le *diabète simple* et le *diabète consomptif*, décrit les diabètes *intermittents*, les diabètes *à minima*. Nous avons étudié la *glyosurie chez les blessés de guerre*, l'association des crises *convulsives et du coma*, de l'*acromégalie* et du *diabète*, des lésions *thyroïdiennes* et du diabète.

Nous avons cherché à montrer chez l'homme, le *rôle du pancréas* dans le diabète, étudié les troubles de la *sécrétion externe pancréatique*; nous avons étudié également *le xanthome* diabétique, l'association de la *grossesse* et du diabète, et publié un certain nombre de travaux sur le *diabète syphilitique*.

Physiologie pathologique.

La *glycémie* a fait l'objet de notre part d'un assez grand nombre de travaux. Nous citerons l'*indice glycémique* de tolérance, le *sucre protéidique* chez les diabétiques, les *modifications du plasma sanguin et de l'urine* au cours du *jeûne*, les effets de la *ponction lombaire sur la glycémie et la glycosurie*.

Nous avons fait une étude très minutieuse de la *glycolyse* dans le diabète (sucre libre et sucre protéidique).

Le *seuil du glucose* est intéressant à rechercher : nous avons

indiqué ses différentes variations et montré l'importance du défaut de sa *mobilité*.

La question de l'*acidose* nous a tout particulièrement occupé : nous avons étudié l'*acidose du jeûne hydrocarboné* et l'*acidose diabétique*, distingué *hyperacidité urinaire*, *acétonurie et acidose*; montré l'intérêt de l'*épreuve du bicarbonate de soude* combinée avec la recherche des variations urinaires de l'*acidité ionique* et de l'*acidité carbonique*. Le dosage de l'*acide* β *oxybutyrique* est indispensable pour apprécier l'acidose, celui de l'acétone et de l'acide diacétique *seul* est insuffisant. Nous avons utilisé l'appareil de Fredericia pour rechercher la *tension* de l'*acide carbonique* dans l'*air alvéolaire* et montré la valeur de la méthode pour apprécier le degré d'acidose.

Nous avons étudié enfin chez les diabétiques la *créatine* et la *créatinine* urinaire, le *carbone résiduel dans le plasme sanguin*.

Troubles de la nutrition et traitement.

Nous exposons ici successivement nos travaux tenant à la fois à la physiologie pathologique et à la thérapeutique.

1° Hydrates de carbone. — Nous étudions longuement le *coefficient d'assimilation hydrocarbonée* : *quantitatif* et *qualitatif*, la *tolérance paradoxale* de certains malades pour les H. de C., la valeur de la *pomme de terre* comme aliment chez le diabétique, le régime *lacté*, l'action du *levulose* dans certains cas d'acidose et son utilisation dans le traitement du diabète.

2° Albuminoïdes. — Nous montrons le rôle de la *viande*, de l'alimentation *azotée soit carnée*, *soit végétale* et insistons sur l'intérêt que présente un dosage exact de l'alimentation azotée chez le diabétique.

3° Graisses. — Nous avons fait de nombreuses recherches sur l'influence des *corps gras*, montré qu'il existe pour chaque sujet une *quantité optima* de graisses à lui fournir.

Nous avons comparé les effets des graisses à nombre pair d'atomes de carbone et ceux de certaines graisses synthétiques : *intarvin fat* de Kahn (glycéride d'un acide impair).

4° Régimes équilibrés. — Dans de nombreuses publications, nous avons été des premiers avec Desgrez et Bierry à insister sur l'importance considérable de la notion de l'*équilibre* dans la ration; tous les facteurs de celles-ci sont solidaires les uns des autres; il doit exister des rapports entre les protéines, les graisses et les hydrates de carbone de la ration, rapports variables avec la structure et la fonction chimique des constituants. Cette notion capitale est fertile en déductions thérapeutiques; nous avons montré l'importance des *régimes équilibrés en pathologie*, et notamment dans le *diabète*, étudié le rôle de l'équilibre alimentaire dans le diabète simple et le diabète consomptif, montré l'influence des corps gras et les conséquences qu'on peut tirer de cette notion en ce qui concerne la physiologie pathologique et le traitement de l'acidose diabétique.

Cette notion de l'*équilibre* s'étend également aux sels *minéraux* et aux *vitaminès*; nous avons insisté des premiers sur l'importance de l'administration des phosphates et montré les resultats de cette médication et le rôle thérapeutique de la *vitamine B*.

5° Cures diététiques. — Nous avons indiqué les traitements diététiques du *diabète simple* et celui tout différent du diabète consomptif, montré les indications et contre-indications de la cure *de Bouchardat*, les *régimes de l'acidose*.

6° Traitement médicamenteux. — Nous avons étudié le rôle des médicaments dans la thérapeutique du diabète; nous avons expérimenté systématiquement deux d'entre eux : l'*antipyrine* et la *santonine* et montré les effets de leur administration en ce qui concerne les modifications de la glycémie et de la glycosurie.

Nous avons enfin fait une étude sur les injections intraveineuses de *bicarbonate de soude* dans le coma, indiqué les dangers des doses excessives, et tenté de codifier les indications des *cures thermales* dans le diabète.

Insuline.

Depuis la découverte de l'insuline, nous n'avons cessé avec Desgrez et Bierry, de nous occuper de cette question. Nous avons cherché tout d'abord à obtenir une insuline la plus pure possible,

puis nous avons étudié son action chez l'animal et abordé son étude chez l'homme.

Une grande partie de nos recherches sont encore en cours.

Nous ne ferons état ici que de celles qui ont été publiées.

Nous avons cherché tout d'abord les *effets généraux de l'insuline* chez le diabétique : effets sur la *glycosurie*, la *glycémie* sucre libre et sucre protéïdique, effets sur *l'acidose*.

Nous avons montré qu'il existait une dose *optima* d'insuline pour chaque malade qu'il faut atteindre sans la dépasser; seule, la voie par *injection* nous a donné des résultats nets; nous avons cherché plus particulièrement l'influence de l'insuline sur le métabolisme des *corps gras* et sur l'*acidose*, et montré que l'insuline paraît agir surtout en permettant une *assimilation meilleure des H. de C.* par un mécanisme complexe et encore insuffisamment connu; la disparition ou l'atténuation de l'acidose est fonction de cette action sur les H. de C.

Nous avons tenté de codifier les indications générales concernant l'emploi de l'insuline; dans le diabète simple, son utilité reste encore à démontrer; par contre, elle est indispensable pour la cure du diabète consomptif, et les résultats qu'on obtient dans le coma sont en tout point remarquables, mais inconstants.

Nous avons étudié également les *accidents provoqués* par l'insuline et montré qu'ils ne provenaient pas d'un mécanisme univoque, l'hypoglycémie.

Nous avons enfin fait une étude critique de l'emploi de l'insuline chez les *diabétiques tuberculeux*.

*
* *

Nous ne pouvons passer en revue ici tous nos autres travaux qu'on trouvera succinctement résumés dans notre exposé. Nous n'en retiendrons que quelques-uns : notre *rapport sur les maladies par carence* au XIII[e] Congrès de médecine qui est un exposé que nous avons tenté de rendre très documenté de cette question si travaillée et pourtant encore à l'étude; un livre sur les *paratyphoïdes* qui est le fruit de recherches entièrement originales faites dans un hôpital

du front pendant la guerre, qui a surtout le mérite de ne contenir que le résultat d'observations cliniques très minutieusement suivies et de certaines recherches de laboratoires que les circonstances précaires de l'heure rendaient assez difficiles; un certain nombre de *recherches cliniques* et *thérapeutiques* sur la *dysenterie*, la *fièvre typhoïde*, le *paludisme*, la *colibacillose*, la *grippe*, les *effets des gaz de combat* faites également pendant la guerre, alors que nous étions médecin consultant de la Ire armée. Nous signalons également des travaux portant sur le *traitement des affections pulmonaires* par la *voie intratrachéale*, le traitement de la tétanie par les *injections intraveineuses de chlorure de calcium*, celui des vomissements de la grossesse par la médication *adrénalinique*, l'étude de l'*hyperprotéïdoglycémie* chez les cancéreux.

Nous avons enfin publié un traité de l'*alimentation et des régimes* chez l'homme adulte, qui a paru dans le Traité de Pathologie médicale et de Thérapeutique appliquée.

*
* *

Si nous tentons maintenant de résumer en quelques lignes, nos recherches portant sur l'organisme humain pour caractériser ce qui peut en faire l'*originalité* nous serons amené à insister tout particulièrement sur nos travaux concernant le REIN et le DIABÈTE. En ce qui concerne le *rein*, nous avons montré le rôle des *néphrotoxines* en pathologie et l'importance de la *débilité rénale* héréditaire; nous avons abordé sous des faces diverses l'étude des troubles *humoraux* et indiqué les premiers la haute valeur de l'*hyperprotéidoglycémie*. En ce qui concerne le *diabète*, nos recherches ont porté sur la *clinique*, la *physiologie pathologique* et la *thérapeutique* du syndrome. Nous signalerons plus particulièrement nos travaux sur l'*acidose*, la notion d'*équilibre dans la ration* et ses conséquences d'ordre pathogénique et thérapeutique, et enfin nos recherches sur le mode d'action et les résultats thérapeutiques du traitement par l'*insuline*.

TITRES



TITRES UNIVERSITAIRES

Docteur en médecine, 1905.
Chef de clinique adjoint à la Faculté, 1905-1907.
Chef de clinique titulaire, 1908.
Chef de laboratoire à la Faculté, 1909-1914.
Agrégé de la Faculté, 1910.
Chargé de cours de clinique annexe, 1924.

TITRES ET FONCTIONS HOSPITALIÈRES

Externe des hôpitaux, 1897.
Interne des hôpitaux, 1899 (Lauréat du concours).
Interne médaille d'or, 1904-1905.
Médecin des hôpitaux, 1909.
Médecin de l'hôpital Tenon, 1919.

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre de la Société de Biologie, 1913.
Membre de la Société de Chimie biologique, 1914.
Directeur de laboratoire à l'Institut d'Hydrologie, 1923.
Membre correspondant de l'Académie de Médecine de Rome.

RÉCOMPENSES

Lauréat de la Faculté de Médecine de Paris,
Médaille d'argent. Thèse, 1905.
Lauréat de l'Assistance Publique.
Concours de l'Internat.
Concours de la Médaille d'or (Médaille d'or, 1905).
Lauréat de l'Académie de Médecine.
Prix Godard, 1906.
Prix Campbell Dupierris, 1906.
Lauréat de l'Académie des Sciences.
Prix Mège, 1907.
Prix Montyon (Mention), 1917.

ENSEIGNEMENT

Conférences cliniques et anatomo-pathologiques. Hôpital Beaujon, 1902-1910.

Conférence d'anatomo-pathologie. École de Clamart, 1908.

Conférences cliniques sur les maladies du rein. Hôpital St-Antoine, 1909.

Conférences cliniques à l'hôpital Tenon, 1919-1925.

Cours complémentaires sur la Physiologie pathologique des malades de la nutrition, 1919-1920, 1921-1922.

Conférences de Pathologie interne, 1912.

Conférences de Thérapeutique, 1919-1923.

Conférences de Diététique, 1920-1925.

Conférences d'Hydrologie, 1920-1925.

V.E.M. (Conférences), 1921-1925.

Rapport à la 21e Session de l'Association française d'Urologie. L'anesthésie chez les urinaires (En collaboration avec Maurice Chevassu).

Rapport au XVIe Congrès français de Médecine. Traitement préventif et curatif des maladies par carence.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. **Le nanisme mitral** (en collaboration avec le professeur Gilbert). *Presse médicale*, mai 1900.
2. **Un cas d'endocardite infectieuse puerpérale localisée à la tricuspide** (en collaboration avec le docteur André Petit). Rapporté dans le *Traité de médecine* de Bouchard et Brissaud, article : Endocardite, de André Petit, p. 174.
3. **Un cas d'endocardite végétante de l'artère pulmonaire au cours d'une maladie d'Addison**, rapporté par André Petit dans le *Traité de médecine* de Bouchard et Brissaud, article : Endocardite, p. 182.
4. **Kyste hydatique double du foie. Mort subite par rupture dans le canal hépatique** (en collaboration avec F.-X. Gouraud). *Société anatomique*, août 1901.
5. **Hémorragie intestinale mortelle dans un cas de pneumonie**. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 19 juillet 1901.
6. **Un cas d'aphasie motrice due à un ramollissement exactement localisé au pied de la troisième circonvolution frontale gauche** (en collaboration avec le Professeur A. Chauffard). *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 6 décembre 1901.
7. **Rétrécissement tricuspidien.** *Société anatomique*, décembre 1901.
8. **Ligature unilatérale de l'artère rénale, de l'uretère ou du pédicule. Accidents consécutifs** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Comptes rendus Soc. biologie*, 21 décembre 1901.
9. **Néphrectomie, ligature unilatérale de l'artère rénale, de l'uretère ou du pédicule, lésions du rein opposé** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Comptes rendus Soc. biologie*, 21 décembre 1901.
10. **Examen de l'exsudat et de la perméabilité pleurale au cours des pleurésies rhumatismales** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Comptes rendus Soc. biologie*, 11 janvier 1902.
11. **Splénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie.** *Comptes rendus Soc. biologie*, 1er février 1902.

12. **Un cas de pneumo-typhus.** *Société anatomique*, 1902.
13. **Lésions des reins produites par injection d'émulsion rénale ou de sérum néphrotoxique** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Comptes rendus Soc. biologie*, 17 mai 1902.
14. **Lésions expérimentales de l'épithélium des tubes contournés** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Comptes rendus Soc. biologie*, 17 mai 1902.
15. **Toxicité de la substance rénale et néphrotoxine** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Presse médicale*, n° 65,13 août 1902.
16. **Néphrites primitivement unilatérales et lésions consécutives de l'autre rein** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Semaine médicale*, 20 août 1902.
17. **Lésions expérimentales du rein** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Aech. de méd. exp. et d'anat. path.*, septembre 1902
18. **Néphrites chroniques bilatérales consécutives à des lésions traumatiques d'un seul rein** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 26 décembre 1902.
19. **La bordure en brosse des tubuli contorti dans les néphrites expérimentales** en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Comptes rendus Soc. biologie*, 27 décembre 1902.
20. **La bordure en brosse des tubuli contorti dans les reins humains** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Comptes rendus Soc. biologie*, 27 décembre 1902.
21. **Tuberculose de l'endocarde et de la rate sans tuberculose pulmonaire** (en collaboration avec le docteur J. Ferrand). *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 13 février 1903.
22. **Etude expérimentale de l'action des solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne)· *Semaine médicale*, 23 septembre 1903.
23. **Action exercée « in vitro « par les solutions de chlorure de sodium sur l'épithélium rénal** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Arch. de méd. exp. et anat. path.*, septembre 1903.
24. **Action nocive exercée « in vitro « sur l'épithélium rénal par les sérums normaux et pathologiques** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Arch. de méd. exp. et anat.-path.*, septembre 1903.
25. **Nanisme mitral** (en collaboration avec le professeur Gilbert). *Arch. gén. de méd.*, 1903.
26. **Un cas d'ictus cérébelleux consécutif à une tumeur du vermis** (en collaboration avec le professeur Brissaud). *Revue de neurologie*, 30 juin 1904.
27. **Anesthésie locale dans la ponction lombaire** (en collaboration avec le professeur Brissaud et H. Grenet). *Revue de neurologie*, 30 juillet 1904.
28. **Polynévrite lépreuse unilatérale** (en collaboration avec le professeur Brissaud). *Soc. de neurologie*, décembre 1904.
29. **Arthropathie trophique de la hanche** (en collaboration avec le professeur Brissaud). *Soc. de neurologie*, 1904.

30. **Du rôle de l'hérédité en pathologie rénale** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Semaine médicale*, 9 novembre 1904.
31. **Leucémie** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Manuel des maladies de l'appareil circulatoire et du sang* de Debove et Achard.
32. **Lymphomes et pseudo-lymphomes** (en collaboration avec le docteur J. Castaigne). *Manuel des maladies de l'appareil circulatoire et du sang* de Debove et Achard, 1904.
33. **Le tube contourné chez l'animal et l'homme** (étude expérimentale, histologique, clinique). Mémoire présenté au concours de médaille d'or de l'Internat, 1904.
34. **Le tube contourné du rein** (étude histologique, anatomo-pathologique, expérimentale). Thèse de Paris, G. Steinheil, 1905.
35. **Altérations rénales d'origine congénitale** (en collaboration avec J. Castaigne). *Archives méd. expérimentale*, 1905, p. 26.
36. **Structure et physiologie des reins** (en collaboration avec J. Castaigne). in *Manuel des maladies des reins et des capsules surrénales* de Debove, Achard et Castaigne, 1906.
37. **Syphilis rénale**, in *Manuel des maladies des reins et des capsules surrénales* de Debove, Achard et Castaigne, 1906, pp. 545-560.
38. **Kystes du rein**, in *ibid.*, pp. 561-574.
39. **Parasites du rein**, in *ibid.*, pp. 574-582.
40. **Cancer du rein**, in *ibid.*, pp. 583-607.
41. **Rein mobile**, in *ibid.*, pp. 610-623.
42. **Hydronéphrose**, in *ibid.*, pp. 624-637.
43. **Lithiase rénale**, in *ibid.*, pp. 638-664.
44. **Modifications histologiques des tubes contournés au cours des polyuries provoquées** (en collaboration avec Lamy et A. Mayer). *Soc. biologie*, 31 mars 1906.
45. **Etude histologique du glomérule du rein au cours des polyuries provoquées** (en collaboration avec Lamy et A. Mayer). *Soc. biologie*, 26 mai 1906.
46. **Modifications histologiques du rein au cours de l'élimination de l'eau et des cristalloïdes** (en collaboration avec Lamy et A. Mayer). *Journal de physiologie et de pathologie générale*, 1906.
47. **Histologie du rein de poulpe (Octopus vulgaris) à l'état normal et au cours des éliminations provoquées** (en collaboration avec A. Mayer). *Soc. biologie*, 30 juin 1906.
48. **Anémie pernicieuse à rémission** (en collaboration avec Enriquez et Clerc). *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 20 juillet 1906.
49. **Néphrite atrophique unilatérale** (en collaboration avec Leenhardt). *Société anatomique*, juillet 1906.
50. **Albuminurie.** in *Pratique médico-chirurgicale*, P.-M.-C. de Brissaud, Pinard et Reclus, 1906, et nouvelle édition.
51. **Maladie d'Addison**, in *ibid.*
52. **Maladies des capsules surrénales**, in *ibid.*
53. **Tuberculose rénale**, in *ibid.*
54. **Syphilis rénale**, in *ibid.*
55. **Néphrites aiguës**, in *ibid.*

56. **Hématuries**, in *ibid.*
57. **Anurie**, in *ibid.*
58. **Polyurie**, in *ibid.*
59. **Hémoglobinurie**, in *ibid.*
60. **Amylose rénale**, in *ibid.*
61. **Phosphaturie**, in *ibid.*
62. **Parasites du rein**, in *ibid.*
63. **Kyste hydatique du rein**, in *ibid.*
64. **Urobilinurie**, in *ibid.*
65. **Polyurie**, in *ibid.*
66. **Examen des fonctions rénales**, in *ibid.*
67. **Etudes sur le corps fungiforme du poulpe**, histologie normale, histologie et physiologie au cours des éliminations provoquées (en collaboration avec A. Mayer). *Journal d'anatomie*, janvier 1907.
68. **Maladies de l'œsophage**, in *Manuel des maladies de la bouche, pharynx, œsophage et estomac* de Debove, Achard et Castaigne.
69. **Maladies du pancréas**, in *Manuel des maladies de l'intestin et du pancréas* de Debove, Achard et Castaigne.
70. **Un cas de dysenterie bacillaire avec abcès du foie et séro-diagnostic dysentérique** (en collaboration avec le professeur Chantemesse), cité dans les *Processus généraux* de Chantemesse et Podwyssotsky.
71. **La pathologie des globules blancs** (en collaboration avec J. Castaigne). Mémoire ayant obtenu le prix Godard, 1906.
72. **Les lésions du tube contourné du rein**, étude anatomique, expérimentale et clinique (en collaboration avec J. Castaigne). Mémoire ayant obtenu le prix Campbell-Dupierris, 1906.
73. **Nouvelles recherches sur la pathologie du rein** (en collaboration avec J. Castaigne). Mémoire ayant obtenu le prix Mege (Institut, Académie des Sciences, 1907).
74. **Un cas de sporotrichose intra-musculaire** (en collaboration avec le professeur Brissaud). *Congrès français de médecine*, 1907.
75. **Modifications histologiques du rein normal au cours des diverses diurèses provoquées. Etude chez le rat. Modifications vacuolaires** (en collaboration avec A. Mayer). *Soc. biologie*, 27 avril 1907.
76. **Etude chez le rat. Modifications de structure protoplasmique du rein** (en collaboration avec A. Mayer). *Soc. biologie*, 4 mai 1907.
77. **Etude sur le lapin** (en collaboration avec A. Mayer). Modifications du rein au cours des diurèses provoquées. *Soc. biologie*, 13 juillet 1907.
78. **Lésions du tube contourné du rein dans l'intoxication aiguë expérimentale par le sublimé** (en collaboration avec J. Castaigne). *Soc. biologie*, 18 janvier 1908.
79. **Sur un cas d'albuminurie dite acéto-soluble chez une malade en état de rétention chlorurée** (en collaboration avec A. Mayer). *Soc. biologie*, 18 janvier 1908.
80. **Images par contraste et photographie de préparations microscopiques fraîches. Application à l'étude du tissu rénal** (en collaboration avec Mlle Chevroton et Mayer). *Soc. biologie*, 1er février 1908.

81. **Lésions du rein dans l'intoxication aiguë expérimentale par le sublimé** (en collaboration avec J. Castaigne). *Archives de médecine expérimentale*, mai 1908.
82. **Myxœdème et tumeur de l'hypophyse. Contribution à l'étude des insuffisances pluriglandulaires** (en collaboration avec Sainton). *Soc. méd. hôp.*, 8 mai 1908.
83. **Modifications histologiques du rein au cours des polyuries répétées** (en collaboration avec A. Mayer). *Soc. biologie*, 18 juillet 1908.
84. **Lésions du rein et du foie produites par injections d'acides gras, de savons et d'éthers** (en collaboration avec A. Mayer et Schaeffer). *Soc. biologie*, 25 juillet 1908.
85. **Troubles pupillaires et inégalité pupillaire à bascule dans la maladie de Basedow** (en collaboration avec Sainton). *L'Encéphale*, 7 juillet 1908.
86. **Etude expérimentale de l'action de NaCl sur l'épithélium rénal** (en collaboration avec J. Castaigne). *Journal de phys. et path. gén.*, sept. 1908.
87. **Etat granuleux de la cellule hépatique normale. Ses rapports avec la teneur en glycogène de la cellule hépatique.** *Soc. biologie*, 21 novembre 1908.
88. **Cellule hépatique normale. De l'état granuleux. Son importance dans l'interprétation exacte des altérations anatomo-pathologiques du foie.** *Arch. méd. exp.*, janvier 1909.
89. **La cytolyse protoplasmique du tube contourné et ses rapports avec les cylindres urinaux.** *Lavori e Rivista di chimica e microscopia clinica*, vol. I, fasc. V.
90. **La rétention pancréatique dans le cancer de la tête du pancréas** (en collaboration avec Lœper). *Arch. maladies de l'appar. digestif et de la nutrition*, mai 1909.
91. **Histophysiologie du rein de Tupinambis teguixin** (en collaboration avec Mayer). *Journal anat. et phys.*, 1909.
92. **Recherches sur l'histophysiologie de la sécrétion urinaire chez les mammifères** (en collaboration avec Mayer). *Arch. anat. microscopique*, 1909.
93. **Traitement du diabète** (consultations médicales françaises. Poinat, éd.).
94. **Lésions du foie provoquées par le chloroforme** (en collaboration avec Saison). *Soc. biologie*, 1909.
95. **Lésions expérimentales des cellules du foie**, *Soc. biologie*, décembre 1909 (en collaboration avec Mayer et Schaeffer).
96. **Lésions expérimentales du foie par le chloroforme** (en collaboration avec Saison). *Tribune médicale*, janvier 1910.
97. **Lésions expérimentales du foie et du rein à la suite d'inhalation d'éther au lapin** (en collaboration avec Saison). *Soc. biologie*, 5 février 1910.
98. **Sur les propriétés des granulations ou mitochondries de la cellule hépatique normale** (en collaboration avec Mayer et Schaeffer). *Soc. biologie*, 5 mars 1910.
99. **Sur l'aspect et les variations des granulations ou mitochondries de la cellule hépatique** (en collaboration avec Mayer et Schaeffer). *Soc. biologie*, 12 mars 1910.

100. **Réaction des cellules hépatiques à diverses substances organiques** (en collaboration avec Mayer et Schaeffer). *Soc. biologie,* 19 mars 1910.
101. **Lésions expérimentales de la cellule hépatique** (en collaboration avec Mayer et Schaeffer). *Archives méd. exp.,* mai 1910.
102. **Influence nocive de l'éther en inhalations sur le foie et le rein** (en collaboration avec Saison). *Tribune médicale,* 16 avril 1910.
103. **Les altérations du rein à la suite d'injection d'ovalbumine** (en collaboration avec Castaigne). Livre offert au professeur Teissier pour son jubilé professoral.
104. **L'albuminurie provoqué par l'absorption de blanc d'œuf** (en collaboration avec Castaigne). *Journal médical français,* 15 mars 1910.
105. **Intoxications.** *Précis de Pathologie interne.* Bibliothèque Gilbert et Fournier.
106. **Goutte,** *ibid.*
107. **Diabète,** *ibid.*
108. **Les rhumatismes** (en collaboration avec Castaigne). *Manuel de médecine* Debove, Achard, Castaigne.
109. **Goutte,** *ibid.*
110. **Diabète,** *ibid.*
111. **Obésité,** *ibid.*
112. **Fiche urinaire des diabétiques,** *Journal médical français.*
113. **Opothérapie. Sérothérapie. Vaccination. Secours à donner aux empoisonnés. Régime déchloruré** (*in Formulaire de* A. et G. Bouchardat).
114. **Les pommes de terre dans l'alimentation du diabétique.** *Société Médicale des hôpitaux,* février 1911.
115. **Le Coma diabétique; traitement.** *La Clinique,* mars 1911.
116. **Un cas de gangrène diabétique.** *La Clinique,* avril 1911.
117. **Etude clinique et thérapeutique d'un cas d'albuminurie intermittente.** *La Clinique,* août 1911.
118. **Les injections intraveineuses de bicarbonate de soude dans le coma diabétique.** *Paris Médical,* novembre 1911.
119. **Valeur de la pomme de terre comme aliment chez les diabétiques.** *Revue de Médecine,* mai 1911.
120. **Lésions du foie et du rein à la suite d'injections des acides butyriques** (en collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer *Société de biologie,* 1911.
121. **Le Régime de Bouchardat dans le diabète.** *Journal de médecine de Bordeaux,* 8 octobre 1911.
122. **Œdèmes d'origine alimentaire.** *Journal des Praticiens,* février 1911.
123. **Syndrome hémorragique urémique** (en collaboration avec P. Carnot et Dumont) *Société Médicale des hôpitaux,* juillet 1912.
124. **Les albuminuries intermittentes irrégulières.** *Paris médical,* ma 1912.
125. **Les formes du rhumatisme chronique.** *Journal médical français,* mai 1912).
126. **Hyperplasie thyroïdienne dans le diabète** (en collaboration avec P. Carnot). *Société Médicale des hôpitaux,* octobre 1912.

127. **Sur le protoplasma de la cellule hépatique** (en collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer). *Société de biologie*, 1912.
128. **Sur les mitochondries de la cellule hépatique** (en collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer). *Société de biologie*, 1912.
129. **Le foie des chiens parathyroprivés** (en collaboration avec Morel). *Société de biologie et Journal de physiologie*, 1912.
130. **Deux cas de lipomatose symétrique** (en collaboration avec L. Binet). *Société médicale des hôpitaux*, 1912.
131. **Le Diabète, la Goutte et l'Obésité** (Livre du médecin, en collaboration avec Castaigne).
132. **Variabilité du coefficient d'assimilation pour les hydrates de carbone dans le diabète simple** (en collaboration avec Liénard). *Société médicale des hôpitaux*, 1913.
133. **Un cas d'exostose ostéogénique multiple** (en collaboration avec L. Binet) *Société médicale des hôpitaux*, 1913.
134. **Acromégalie, Diabète, Tumeur hypophysaire** (en collaboration avec P. Carnot et Dumont). *Société médicale des hôpitaux*, 1913.
135. **Influence de la viande sur la glycosurie dans le diabète simple** (en collaboration avec Liénard). *Société médicale des hôpitaux*, 1913.
136. **De l'influence de l'alimentation azotée sur le coefficient d'assimilation des hydrates de carbone dans le diabète simple** (en collaboration avec Liénard). *Société médicale des hôpitaux*, 16 mai 1913.
137. **Du pouls lent permanent par bradycardie totale** (en collaboration avec C. Lian). *Société médicale des hôpitaux*, 1913.
138. **Des bradycardies nerveuses. Du pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire d'origine nerveuse** (en collaboration avec C. Lian). *Société médicale des hôpitaux*, 1913.
139. **Comment le médecin peut-il pratiquement se rendre compte de l'état fonctionnel des reins.** *La Clinique*, octobre 1913.
140. **La Maladie de Quincke.** *La Clinique*, novembre 1913.
141. **Syndrome de Raynaud avec ostéopathie au cours de la tuberculose pulmonaire.** *La Clinique*, octobre 1913.
142. **Chylurie.** *La Clinique*, août 1913.
143. **Séméiologie du liquide céphalo-rachidien.** *Paris médical*, janvier 1913.
144. **Un cas de leucémie myélogène.** *Bulletin médical*, octobre 1913.
145. **Valeur du régime Parmentier dans le diabète.** *Revue scientifique*, octobre 1913.
146. **De l'alimentation parmentière dans le diabète.** *La Clinique*, décembre 1913.
147. **De l'influence de l'alimentation carnée sur la glycosurie chez les sujets atteints de diabète simple** (en collaboration avec Liénard). *Paris médical*, avril 1913.
148. **Mitochondries et graisse décelable histologiquement dans la cellule hépatique au cours des régimes variés** (en collaboration avec Terroine). *Société de biologie*, 1913.
149. **Action des fixateurs chromo-osmiques sur les lipoïdes des tissus** (en collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer). *Société de biologie*, 1913.

150. **Sur les effets des ligatures temporaires des veines rénales** (en collaboration avec Frouin et A. Mayer). *Société de biologie*, 1913.
151. **Opothérapie ovarienne et obésité; cure simple, cure associée.** *Journal médical français*, 1914.
152. **Formes cliniques fondamentales du diabète.** *Annales de médecine*, avril 1914.
153. **Créatine et créatinine urinaires chez les diabétiques** (en collaboration avec L. Binet et M. Deffins). *Société médicale des hôpitaux*, 1914.
154. **Les granulations ou mitochondries de la cellule hépatique** (en collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer). *Journal de physiologie et de pathologie générale*, juillet 1914.
155. **Néphrite et Tuberculose.** *Progrès médical*, 1914.
156. **Sur les variations expérimentales du chondriome hépatique. Parallélisme entre la composition chimique du tissu et ses aspects cytologiques** (en collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer). *Société biologique* 1914.
157. **Diabète insipide datant de l'enfance.** *La Clinique*, février 1914.
158. **Le régime lacté chez les diabétiques.** *L'Hôpital*, 1914.
159. **De l'influence de la présence dans l'urine d'acide acytélacétique sur le dosage exact de la créatine et de la créatinine par la méthode colorimétrique de Folin** (en collaboration avec L. Binet et M. Deffins). *Société de biologie*, 1914.
160. **L'histopathologie fine du rein chez l'homme** (en collaboration avec M. Chevassu). *Journal d'urologie médicale et chirurgicale*, mars 1914.
161. **Diabète intermittent.** *Paris médical*, mai 1914.
162. **Tolérance paradoxale des diabétiques pour les H. de C.** *Paris médical*, juillet 1914.
163. **La viande chez les diabétiques.** *Progrès médical*, juillet 1914.
164. **Dosage de la créatine et de la créatinine dans les urines** (en collaboration avec L. Binet et M. Deffins). *Société de biologie*, 1914.
165. **La formation du foie gras au cours du gavage de l'oie** (en collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer). *Société de biologie*, 1914.
166. **Albuminurie du début de la tuberculose pulmonaire.** *Revue de la tuberculose*, 1914.
167. **Valeur pronostique de l'azotémie dans les néphrites chroniques.** *Concours médical*, juin 1914.
168. **Syndromes méningés et azotémie au cours des maladies typhoïdes** (en collaboration avec Vansteenberghe). *Société médicale des hôpitaux*, 1915.
169. **Epidémie de typho-diphtérie à l'hôpital mixte de Zuydcoote.** *Société médicale des hôpitaux*, 1915.
170. **Les accidents occasionnés par les gaz toxiques dits asphyxiants employés par les Allemands** (en collaboration avec R. Michel). — *Paris médical*, 1915.
171. **Traitement de la forme asthénique de la fièvre typhoïde.** *Paris médical*, 1915.
172. **Les fièvres paratyphoïdes B** (en collaboration avec L. Ambard, Vansteenberghe, R. Michel). Alcan édit., volume de 248 pages.

173. **Formulaire de Bouchardat** (en collaboration avec Bouchardat), 35e édition, 1916.
174. **Traitement des dysenteries** (en collaboration avec Fourniols). *Société médicale des hôpitaux*, 1916.
175. **Purpura généralisé chez un paludéen** (en collaboration avec Lévy). *Société médicale des hôpitaux*, 1916.
176. **Vaccino-thérapie dans la paratyphoïde B.** (en collaboration avec R. Michel). *Société médicale des hôpitaux*, 1916.
177. **Colites ulcéreuses et proliférantes paratyphoïdiennes.** *Paris médical*, avril 1916.
178. **Le paludisme dans un coin des Flandres** (en collaboration avec R. Michel). *Paris médical*, avril 1916.
179. **Abcès du foie et diarrhée des tranchées** (en collaboration avec Bisch. *Paris médical*, 6 juillet 1916.
180. **A propos du séro-diagnostic de la dysenterie.** *Société médicale des hôpitaux*, 1917.
181. **La glycosurie chez les blessés de guerre.** *Paris médicat*, 1917.
182. **Traitement de la gelure des pieds et des brûlures** (en collaboration avec Bauzil). *Paris médicat*, mars 1917.
183. **Les broncho-pneumonies grippales et leur traitement** (en collaboration avec David). *Académie de médecine*, 1918.
184. **Vaccinothérapie des dysenteries bacillaires** (en collaboration avec Dournay, Ranque et Rault). *Académie de médecine*, 1918.
185. **Colibacillose.** *Archives médicates belges*, avril 1918.
186. **Vaccinothérapie des maladies typhoïdiques éberthiennes et paratyphiques et la dysenterie.** *Journal médical français*, mars 1919.
187. **Etude sur les variations de la créatine et de la créatinine urinaires au cours d'états pathologiques. Valeur diagnostique et pronostique de cette constatation** (en collaboration avec L. Binet et M. Deffins). *Paris médicat*, mai 1919.
188. **Les manifestations pulmonaires au cours de l'épidémie de grippe de 1918** (en collaboration avec David, Rault et Thomas). *Paris médical*, mars 1919.
189. **Septicémie streptococcique** (en collaboration avec J. du Castel).
190. **La cure de Bouchardat et le traitement du diabète sucré.** *Chez Alcan Volume de 272 pages.*
191. **Les régimes.** *Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée*
192. **Gangrène des extrémités.** *Progrès médicat.*
193. **Péritonite par propagation dans les maladies typhoidiques.** *La Médecine*, décembre 1919.
194. **Etat fonctionnel du rein comparé à son aspect histologique et à sa composition chimique** (en collaboration avec L. Ambard, A. Mayer et G. Schaeffer). *Société de biologie*, 1919.
195. **Remarques à propos de la nocivité sur le foie de l'anesthésie à l'éther.** *Société de biologie*, 1919.
196. **Revue de thérapeutique** (en collaboration avec P. Carnot). *Paris médical*, 1919.
197. **Injections intra-trachéales d'huile goménolée dans les broncho-**

pneumonies (en collaboration avec Bonnard). *Société médicale des hôpitaux*, 1920.

198. **Injections intraveineuses hypertoniques de sucre dans les néphrites** (en collaboration avec Boucheron). *Société médicale des hôpitaux*, 1920.
199. **La glycémie dans les néphrites.** *Société de biologie*, 1920.
200. **Valeur thérapeutique des injections intraveineuses de solutions hypertoniques de glucose au cours des néphrites azotémiques** (en collaboration avec Boucheron). *Paris médical*, 1920.
201. **Les variations de la teneur du sang en azote uréique, azote total et azote résiduel chez les néphritiques** (en collaboration avec Gruat). *Société de biologie*, 9 mai 1920.
202. **Le seuil du glucose chez les diabétiques** (en collaboration avec Gruat). *Paris médical*, 1920.
203. **La salive des diabétiques** (en collaboration avec L. Binet). *Presse médicale*, 1920.
204. **Le sucre protéïdique chez les diabétiques** (en collaboration avec Gruat). *Société de biologie*, 12 juin 1920.
205. **Ostéomes musculaires** (en collaboration avec F. Bordet). *Société médicale des hôpitaux*, 1920.
206. **L'adrénaline dans les vomissements incoercibles de la grossesse** (en collaboration avec Bordet). *Société médicale des hôpitaux*, 1920.
207. **Gangrène pulmonaire et sérothérapie** (en collaboration avec F. Bordet). *Société médicale des hôpitaux*, 1920.
208. **Huiles iodées en injections intra-veineuses** (en collaboration avec Cartier). *Société de Thérapeutique*, 1920.
209. **Le Formulaire Magistral** : Bouchardat. 36e *édition*.
210. **Etude sur la takadiastase** (en collaboration avec P. Carnot et Gérard). *Société de biologie*, 1920.
211. **Etude de la zymase de la levure de bière in vivo** (en collaboration avec P. Carnot et Gérard). *Société de biologie*, 1920.
212. **Les vomissements incoercibles de la grossesse et leur traitement par l'adrénaline** (en collaboration avec F. Bordet). *Annales de médecine*, 1920.
213. **Indications pronostiques et thérapeutiques tirées de l'état de la glycémie dans le diabète.** *La Médecine*, 1920.
214. **Conceptions actuelles sur le traitement du diabète sucré.** *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 1920.
215. **Abcès provoqués à bacilles typhiques** (en collaboration avec Bonnard). *Société médicale des hôpitaux*, 1920.
216. **Tension artérielle, viscosité et diurèse** (en collaboration avec P. Carnot) *Paris médical*, 25 septembre, 1920.
217. **Revue de thérapeutique** (en collaboration avec P. Carnot). *Paris médical*, 1920.
218. **Sérothérapie intra-trachéale** (en collaboration avec F. Bordet). *Paris médical*, 1920.
219. **Les Diurétiques.** *Le Médecin français*, octobre 1920.
220. **L'Art de formuler.** *La Médecine pratique*, 1920.

221. **Les Maladies typhoïdiques et la vaccination anti-typhique.** *Journal de physiologie et de pathologie générale,* 1920.
222. **Le Sucre protéïdique dans les néphrites chroniques** (en collaboration avec Bierry). *Société de biologie,* 1920.
223. **Néphrites azotémiques et azote résiduel dans les néphrites** (en collaboration avec F. Bordet). *Société médicale des hôpitaux,* 1920.
224. **Valeur pronostique de l'azote résiduel dans les néphrites** (en collaboration avec P. Carnot et Gérard). *Société de biologie,* 1920.
225. **Urée sanguine et azote résiduel dans les néphrites chroniques.** *La Médecine,* 1920.
226. **Le Diabète pancréatique.** *Journal médical français,* 1920.
227. **Traitement du Diabète consomptif.** *Journal médical français,* 1920.
228. **Une famille pesteuse.** *Société médicale des hôpitaux,* 1920.
229. **Epidémie parisienne de peste en 1920.** *Journal de médecine et de chirurgie,* 1920.
230. **L'indice glycémique dans le diabète** (en collaboration avec Bierry). *Académie des sciences,* 24 janvier 1921.
231. **Encéphalite léthargique évoluant en trois phases assez distantes (hoquet, myoclonie, léthargie)** (en collaboration avec Bordet). *Société médicale des hôpitaux,* février 1921.
232. **Tension du CO^2 de l'air alvéolaire chez le diabétique** (en collaboration avec Bordet). *Société médicale des hôpitaux,* avril 1921.
233. **Tension du CO^2 de l'air alvéolaire chez le diabétique** (en collaboration avec F. Bordet). *Paris médical,* mai 1921.
234. **Revue générale des maladies de la nutrition en 1920** (en collaboration avec Glénard). *Paris médical,* mai 1921.
235. **Recherches sur la perfusion rénale** (en collaboration avec Carnot et Gérard). *Société de biologie,* 5 mars 1921.
236. **Recherches sur la perfusion rénale (élimination du glucose)** (en collaboration avec Carnot et Gérard). *Société de biologie,* 12 mars, 1921.
237. **Régimes de grande restriction chez les diabétiques.** *Académie de médecine,* 1921.
238. **Recherches sur la perfusion rénale. Influence du système nerveux, sur le rendement urinaire** (en collaboration avec Carnot et Gérard). *Société de biologie,* 28 mai 1921.
239. **Perfusion rénale. Le rendement urinaire,** *Société de biologie,* 28 mai 1921.
240. **Le régime du diabète mixte et du diabète à minima.** *Nouveau journal des médecins,* 20 juillet 1921.
241. **Perfusion rénale; technique appliquée à l'étude des diurétiques** *Soc. de Biologie,* 23 juillet 1921.
242. **Le Sucre protéïdique dans les néphrites.** *Congrès internat. d'urologie,* 1921.
243. **Foie, protoplasma sanguin et sucre protéïdique** (en collaboration avec Bierry). *Académie des sciences,* juin 1921.
244. **Le tubage duodénal dans les ictères chroniques** (en collaboration avec Cambessédès). *Société médicale des hôpitaux,* juin 1921.
245. **Encéphalite léthargique à évolution prolongée avec recrudescence tadrive à type parkinsonien.** (Idem), juillet 1921.

246. **Amaurose quinique** (en collaboration avec CAMBESSÉDÈS). *Soc. méd. Hôp.*, 1921.
247. **Sucre protéïdique chez les cancéreux** (en collaboration avec BIERRY et MLLE LEVINA), juillet 1921.
248. **Les variations du taux du sucre libre et du sucre protéïdique dans le plasma au cours des néphrites chroniques** (en collaboration avec BIERRY et BORDET). *Paris médical*, août 1923.
249. **Quelques modifications du plasma sanguin et de l'urine au cours du jeûne chez le diabétique** (en collaboration avec DESGREZ et BIERRY) *Académie des Sciences*, 25 juillet 1921.
250. **Coma diabétique et crises convulsives, acidose et hémorragie méningée** (en collaboration avec CAMBESSÉDÈS et WELTI). *Société médicale des hôpitaux*, juillet 1921.
251. **Traitement sérothérapique de la gangrène pulmonaire.** *Bulletin médical.*
252. **Rapport sur les anesthésiques en chirurgie urinaire** (en collaboration avec M. CHEVASSU). *Congrès d'urologie de Strasbourg*, octobre 1921.
253. **Quelques variations du sucre protéïdique** (en collaboration avec BIERRY). *Congrès médical de Strasbourg*, octobre 1921.
254. **Revue générale de thérapeutique en 1920.** *Paris médical*, novembre 1921.
255. **Conférences d'hydrologie au 15e V.E.M**, 1921.
256. **Obésité : cures opothérapiques.** *Bulletin médical*, décembre 1921.
257. **Le diabète sucré.** *Flammarion, éditeur.*
258. **Uricémie.** *Journal de médecine et de chirurgie pratique*, 1922.
259. **Diabète et acidose** (en collaboration avec DESGREZ et BIERRY). *Société de biologie*, 4 février 1922.
260. **Azotémie et hyperprotéidoglycémie expérimentales** (en collaboration avec BIERRY et BORDET). *Académie des sciences*, 3-avril 1922.
261. **Rations équilibrées chez les diabétiques** (en collaboration avec BIERRY) *Paris médical*, mai 1922.
262. **Indication des cures hydro-minérales dans les affections cardio-vasculaires et rénales.** *Bulletin médical.*
263. **Diabète syphilitique** (en collaboration avec FERNET). *Société médicale des hôpitaux*, avril 1922 et *Bulletin médical*, 24 juin 1922.
264. **L'équilibre dans les régimes. Application à la diététique du diabète** (en collaboration avec H. BIERRY). *Paris médical*, 6 mai 1922.
265. **Bases adrénaliniques : hyperglycémie et glycosurie** (en collaboration avec H. BIERRY et MLLE LEVINA). *Société de biologie*, 22 mai 1922.
266. **Les Variations du Sucre protéïdique après injection d'adrénaline** (en collaboration avec H. BIERRY et MLLE LEVINA). *Société de biologie*, 29 mai 1922.
267. **Adrénaline dans les vomissements incoercibles de la grossesse** *Société d'obstétrique et de gynécologie.*
268. **Régime équilibré et acidose diabétique** (en collaboration avec A. DESGREZ et H. BIERRY). *Académie des sciences*, 12 juin 1922.
269. **La sécrétion de l'urée, du chlorure de sodium et du glucose au cours des perfusions rénales** (en collaboration avec P. CARNOT). *Société de biologie*, 24 juin.

270. **Hyperglycémie ; sucre libre comme facteur pronostique dans le diabète.** *La Médecine*, juillet 1922.
271. **Etat d'acidose ; méthode d'épreuve et traitement** (en collaboration avec Desgrez et H. Bierry). *Académie des sciences*, juillet 1922.
272. **Traitement préventif et curatif des maladies par carence.** *Rapport au XIIIe Congrès français de médecine.*
273. **Régimes équilibrés dans le diabète** (en collaboration avec H. Bierry). *XIIe Congrès français de médecine.*
274. **Diabète ; acide β oxybutyrique et lévulose** (en collaboration avec A. Desgrez et H. Bierry). *Académie des sciences*, 2 octobre 1922.
275. **Conférences hydrologiques au 16e V.E.M.**, 1922.
276. **Le lévulose dans le traitement du diabète** (en collaboration avec Desgrez et H. Bierry). *Académie de médecine*, 31 octobre 1922.
277. **Hydrates de carbone et régimes équilibrés dans le diabète** (en collaboration avec Desgrez et H. Bierry). *Académie de médecine*, 21 novembre 1922
278. **Revue de thérapeutique.** *Paris médical*, 2 décembre 1922.
279. **Los Regimenos equilibrados en la diabetes.** *Archivos de medicina cirurgia y especialidades.* Madrid, novembre 1922.
280. **Physiologie pathologique et traitement diététique du diabète sucré.** *Biol. méd.*, n° 4, 1922.
281. **Effets des bases adrénaliniques isomères optiques sur la glycémie** (en collaboration avec H. Bierry et Mlle L. Levina). *Société de biologie*, 13 janvier 1923.
282. **L'acidose du jeûne hydrocarboné et l'acidose diabétique. Rôle du lévulose** (en collaboration avec A. Desgrez et H. Bierry). *Académie de médecine*, 2 janvier 1923.
283. **Etude comparative des lésions histologiques du rein et de son examen fonctionnel.** *Archives des maladies des reins et des voies génito-urinaires*, 15 janvier 1923.
284. **Les régimes de l'acidose in** *Les Problèmes actuels de diététique, J.-B. Baillière et fils, éditeurs.*
285. **Les Régimes des maladies par Carence in** *Les Problèmes actuels de diététique, J.-B. Baillière et fils, éditeurs.*
286. **La ration hydrocarbonée chez les diabétiques.** *Le Médecin français*, février 1923.
287. **Néphrites chroniques sans albuminurie.** *La Médecine*, mars 1923.
288. **Les Cures thermales chez les diabétiques.** *Paris médical*, 21 avril 1923.
289. **Insuline, lévulose ; traitement diététique du diabète** (en collaboration avec A. Desgrez et H. Bierry). *Académie de médecine*, 17 avril 1923.
290. **Carbone résiduel dans le plasma sanguin** (en collaboration avec H. Bierry et R. Vivario). *Société de biologie*, 2 juin 1923
291 **Action de l'Insuline sur la glycémie et sur l'acidose** (en collaboration avec A. Desgrez et H. Bierry). *Académie des sciences.* juin 1923.
292. **Néphrite suraiguë, Anurie et mort consécutives à l'ingestion répétée de petites doses de sous-acétate de plomb** (en collaboration avec R. Michel). *Société médicale des hôpitaux*, 22 juin 1923.

293. **Rôle des hydrates de carbone dans le traitement du diabète.** *La Médecine*, juin 1923.
294. **Effets diurétiques des humeurs au cours des crises polyuriques** (en collaboration avec P. Carnot). *Soc. de biologie*, 1923.
295. **Sur quelques modalités d'action de l'Insuline** (en collaboration avec A. Desgrez et H. Bierry). *Société de biologie*, 21 juillet 1923.
296. **Influence de la médication bismuthique sur le rein** (en collaboration avec Richard). *Paris médical*, 24 août 1923.
297. **Quelle place doit-on réserver à l'Insuline parmi les agents thérapeutiques du diabète.** *Journal médical français*, septembre 1923.
298. **Recherches sur l'Insuline** (en collaboration avec A. Desgrez et H. Bierry). *Paris médical*, 15 septembre 1923.
299. **Hyperprotéïdoglycémie et néphrites** (en collaboration avec H. Bierry et F. Bordet). *Presse médicale*, 6 octobre 1923.
300. **Utilité de la Vitamine B et du lévulose dans la cure par l'Insuline** (en collaboration avec A. Desgrez et H. Bierry). *Académie des sciences*, 22 octobre 1923.
301. **Injections intra-veineuses de chlorure de calcium dans la tétanie** (en collaboration avec Kourilsky). *Société médicale des hôpitaux*, 9 novembre 1923.
302. **Les conceptions actuelles relatives à la physiologie pathologique et au traitement du diabète.** *Bulletin de la société d'ophtalmologie de Paris*, novembre 1923.
303. **Revue de thérapeutique.** *Paris médical*, décembre 1923.
304. **Conférences hydrologiques au 17e V.E.M.**, 1923.
305. **Emploi de l'Insuline chez les diabétiques** (en collaboration avec A. Desgrez et H. Bierry). *Société médicale des hôpitaux*, 7 décembre 1923.
306. **Insuline; son mode d'emploi et ses indications dans le diabète.** *Bulletin général de thérapeutique*, janvier 1924.
307. **Sucre protéïdique et Insuline** (en collaboration avec H. Bierry et Kourilsky). *Société de biologie*, 12 janvier 1924.
308. **Encéphalite épidémique à localisation bulbo-protubérantielle** (en collaboration avec Kourilsky). *Société médicale des hôpitaux*, 18 janvier 1924.
309. **Les nouveaux traitements du diabète.** *Monographie. La Médecine*, février 1924.
310. **Les indications thermales dans les maladies de la nutrition.** *Revue médicale et biologique*, janvier 1924.
311. **Glycolyse aseptique. Action de l'insuline in vitro** (en collaboration avec H. Bierry et Kourilsky). *Société de biologie*, 16 février 1924.
312. **Les traitements du diabète et les nouvelles méthodes thérapeutiques** *Paris médical*, mars 1924.
313. **Stations de cure chez les rhumatisants et les goutteux.** *Presse thermale*, mars 1924.
314. **Diabète expérimental et glycémie** (en collaboration avec H. Bierry J. Gournay et R. Kourilsky). *Société de biologie*, 8 mars 1924.

315. **Comment agissent les cures thermales dans les affections rénales.** *Paris médical,* 19 avril 1924.
316. **Mode de titration de l'insuline** (en collaboration avec DESGREZ et BIERRY). *Académie de médecine et Bulletin de thérapeutique,* mars 1924
317. **Effets diurétiques des urines de crise** (en collaboration avec P. CARNOT). *Paris médical,* 29 mars 1924.
318. **Les régimes équilibrés; leur importance et leur rôle en pathologie in** *Les régimes fondamentaux, J.-B. Baillière et fils, éditeurs.*
319. **Intoxication par l'oxyde de carbone suivie de gangrène sèche cutanée** (en collaboration avec J. GOURNAY). *Société médicale des hôpitaux,* 4 avril 1924.
320. **Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude en injections intraveineuses** (en collaboration avec J. GOURNAY). *Société médicale des hôpitaux,* 4 avril 1924.
321. **Titrage et Posologie de l'insuline** (en collaboration avec A. DESGREZ et H. BIERRY). *Paris médical,* 3 mai 1924.
322. **Revue générale des maladies de la nutrition** (en collaboration avec KOURILSKY). *Paris médical,* 3 mai 1924.
323. **Action du poumon sur le sucre du sang** (en collaboration avec H. ROGER et L. BINET). *Société de biologie,* 10 mai 1924.
324. **Les indications des eaux minérales françaises dans les maladies de la nutrition.** *Revue médicale française,* mai 1924.
325. **Les corps gras dans la ration du diabétique** (en collaboration avec A. DESGREZ et H. BIERRY). *Académie des sciences,* 26 mai 1924.
326. **Coma diabétique et tuberculose pulmonaire. Traitement par l'insuline** (en collaboration avec MLLE DREYFUS-SÉE). *Société médicale des hôpitaux,* 27 juin 1924.
327. **Doit-on prescrire des médicaments aux diabétiques.** *La Médecine* juillet 1924.
328. **Indications des cures thermales dans la goutte.** *Progrès médical,* juillet 1924.
329. **Variation de la glycémie chez le chien après splénectomie** (en collaboration avec H. BIERRY et Mlle LEVINA). *Société de biologie,* 19 juillet 1924.
330. **L'excrétion des corps cétoniques et de l'acide β oxybutyrique chez les chiens dépancréatés** (en collaboration avec H. BIERRY) *Société de biologie,* 19 juillet 1924.
331. **Régimes équilibrés et corps gras dans la ration des diabétiques** (en collaboration avec A. DESGREZ et H. BIERRY). *Presse médicale,* 5 novembre 1924.
332. **Diabète, Syphilis et Xanthome** (en collaboration avec GOURNAY). *Société médicale des hôpitaux,* novembre 1924.
333. **Le Diabète syphilitique.** *Le Monde médical,* 15 décembre 1924.
334. **Diabète et Grossesse.** *Progrès médical,* 1924.
335. **Précis de thérapeutique** (en collaboration avec P. CARNOT et HARVIER).
336. **Le pouvoir glycolytique est-il diminué dans le sang des diabétiques?** (*Soc. biol.,* février 1925) (en collaboration avec BIERRY et KOURILSKY).

TRAVAUX DIDACTIQUES

Manuel des maladies de l'appareil circulatoire et du sang de DEBOVE et ACHARD: articles Leucémie. — Lymphomes et pseudo-lymphomes.

Le tube contourné du rein chez l'animal et l'homme (étude expérimentale, histologique, clinique). *Mémoire de Médaille d'or de l'Internat*, 1904.

Le tube contourné du rein (étude histologique, anatomo-pathologique, expérimentale), *Thèse de Paris*, 1905.

Structure et physiologie des reins. Articles divers sur la syphilis rénale, le cancer du rein etc., in Manuel des maladies des reins et des capsules surrénales de DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE, 1906.

Maladies des reins, des capsules surrénales. Articles divers in Pratique médico-chirurgicale de BRISSAUD, PINARD et RECLUS (1re et 2e éditions).

Maladies de l'œsophage in Manuel des maladies de la bouche, pharynx, œsophage et estomac de DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE.

Maladies du Pancréas in Manuel des maladies de l'intestin et du pancréas de DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE.

Maladies diathésiques et intoxications; maladies causées par les agents physiques. Bibliothèque GILBERT et FOURNIER (1re et 2e éditions), 1912-1925.

Les Rhumatismes, — le Diabète, — la Goutte, — l'Obésité, — l'Oxalémie et la Macilence, in Manuel des maladies de la nutrition de DEBOVE, ACHARD et CASTAIGNE, 1912.

Formulaire magistral de G. BOUCHARDAT et F. RATHERY. 35e et 36e éditions.

Les fièvres paratyphoïdes B (en collaboration avec L. Ambard, P. VANSTEENBERGHE et R. MICHEL), 1916.

La Cure de Bouchardat et le Traitement du Diabète sucré, 1920.

L'alimentation et les régimes chez l'homme adulte. Traité de pathologie médicale et de thérapeutique appliquée, 1921.

Le Diabète sucré. Bibliothèque des Connaissances médicales, 1922.

TRAVAUX ORIGINAUX

Nous exposerons ces travaux en deux parties différentes :

La PREMIÈRE PARTIE aura trait aux travaux de Médecine Expérimentale et de Pathologie comparée et concernera uniquement nos expériences sur l'animal.

La DEUXIÈME PARTIE se rapportera à nos recherches de physiologie pathologique, de thérapeutique et de clinique concernant l'*organisme humain*.

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET DE PATHOLOGIE COMPARÉE

I. — LE REIN

Nos études expérimentales sur le rein ont été commencées depuis 1901 ; nous les avons poursuivies pendant plus de vingt années.

Dès le début de nos recherches, nous avons été frappés de l'extrême fragilité du tissu rénal et de la fréquence d'altérations qui nous semblaient relever de fautes de technique.

Nous avons ainsi cherché à établir une technique de fixation et de coloration la plus parfaite possible qui nous mette à l'abri de causes d'erreurs nombreuses.

Nous avons ensuite, grâce au concours de Lamy et d'André Mayer, recherché les modifications physiologiques de structure de l'organe chez différents animaux, arrivant à faire sur le rein une étude d'ensemble, et qui n'avait pas encore été tentée, de son histophysiologie. Toutes ces expériences ont été faites dans les laboratoires des professeurs Chauffard, Debove, Chantemesse et François-Franck.

Nous tenons à faire remarquer, de suite, que presque toutes nos recherches expérimentales, sauf en ce qui concerne l'étude des polyuries provoquées, concernent surtout l'état du tube contourné du rein. C'est qu'il nous a semblé que ce dernier, dont le rôle dans la sécrétion rénale paraît être prédominant, avait été quelque peu

délaissé, ou tout au moins qu'une révision complète de son étude s'imposait, basée sur les procédés de technique moderne plus perfectionnés. L'examen de très nombreuses coupes de reins n'a fait que confirmer notre opinion première et nous a conduit tout naturellement à reprendre, dans un travail d'ensemble, l'étude du tube contourné du rein.

Nous ne saurions, par contre, en dire autant du glomérule, dont l'histo-pathologie très complète ne peut que rester aujourd'hui celle qu'établissaient Cornil et Brault, dans leur *Étude sur la pathologie du rein.* Ainsi se trouve expliqué l'apparente bizarrerie d'un ensemble de recherches ne portant que sur un élément d'un parenchyme glandulaire. Nous verrons, du reste, que l'étude des polyuries provoquées nous a conduit à admettre le rôle prédominant du tube contourné dans la sécrétion rénale.

Possédant une *technique sûre*, sachant reconnaître les modifications *physiologiques* dans la texture de l'organe, nous avons abordé son étude *anatomo-pathologique*. Nous avons pu établir ainsi l'*histo-pathologie fine du rein* et décrire particulièrement les modifications imprimées à l'organe par le sublimé, l'ovalbumine, le chlorure de sodium, les acides gras, le choroforme, l'éther. Les différents types de lésions que nous avons décrits sont aujourd'hui classiques et admis par tous les anatomo-pathologistes.

En nous servant de procédés d'études nouveaux, nous avons pu chercher à élucider certains problèmes de *physiologie pathologique;* nous avons surtout étudié les *néphrotoxines* et l'*hérédité rénale*, le *mécanisme* de certaines albuminuries et le *pouvoir diurétique des urines de crise*, les troubles du métabolisme à la suite de la ligature expérimentale des uretères, etc.

Nous avons enfin utilisé une technique perfectionnée de *perfusion rénale* chez le chien souvent pour résoudre certains problèmes de physiologie et de thérapeutique expérimentale.

Toutes ces recherches constituent des mémoires originaux et ont nécessité une expérimentation complexe portant sur plus de deux mille animaux divers.

I. — HISTOLOGIE NORMALE

Altérations cadavériques (14, 19) [1].

Nous avons été frappé, dès le début de nos recherches, de la facilité avec laquelle le tube contourné se lèse après la mort.

On ne doit jamais, dans une étude expérimentale, tenir compte



Fig. 1. — Altérations artificielles du tube contourné d'origine cadavérique

des lésions constatées sur des reins qui ont été prélevés un certain temps après la mort de l'animal. Nous avons sacrifié une série de lapins sains et nous avons prélevé leurs reins pour en faire l'examen histologique immédiatement, dix minutes, vingt minutes, une demi-heure, une heure, douze heures, vingt-quatre heures après la mort de l'animal. Nous avons constaté que les altérations cadavériques étaient très prononcées dès la première heure après la mort; il est même à remarquer que ces lésions ne sont guère plus avancées après vingt-quatre heures qu'après deux heures. C'est dans la pre-

(1) Les numéros entre parenthèses renvoient à la *liste chronologique des publications.*

mière heure surtout que ces modifications se produisent, et elles sont très nettes dès le premier quart d'heure (fig. 1).

Les altérations des épithéliums des tubes contournés sont surtout de trois ordres : ou bien les cellules se sont détachées de leur membrane basale et sont libres dans la lumière du tube; ou bien l'épithélium, qui est resté en place, laisse échapper des boules sarcodiques qui s'épanchent dans la lumière, en rompant par places la continuité de la bordure en brosse; ou bien enfin la portion susnucléaire de la cellule est seule altérée.

Les altérations cadavériques entraînent d'une façon rapide la destruction des bordures en brosse.

Les rapides altérations cadavériques portant sur la brosse et le protoplasma sus-nucléaire expliqueraient pour nous bien des cas d'abrasion cellulaire, de desquamation épithéliale décrits par de nombreux auteurs comme de nature pathologique.

Technique histologique (14, 19, 33, 34, 46).

La technique joue un très grand rôle dans l'étude histologique du rein. Nous avons pu nous assurer en effet, après avoir fait une étude très complète de multiples fixateurs, que beaucoup de ceux-ci lésaient l'épithélium rénal et que certaines altérations, décrites comme pathologiques (exsudation de boules sarcodiques en abondance, abrasion épithéliale, vacuoles intra-protoplasmiques), n'étaient bien souvent dues qu'à une technique défectueuse.

Nous avons successivement expérimenté (fig. 2) les préparations chromiques (acide chromique, bichromate d'ammoniaque, de potasse, etc.), sous des formes multiples : liquide de Muller, de Perenyi, etc., l'alcool à différents degrés de concentration, le formol, l'acide picrique, le sublimé, le liquide de Zenker, l'acide osmique, le liquide de Flemming, d'Hermann, de Podwyssowski, de Telyescnicki, etc., et nous sommes arrivé aux conclusions suivantes :

Le liquide de Sauer (alcool, chloroforme, acide acétique) est le meilleur fixateur global du rein; il fixe très bien la bordure en brosse (fig, 3).

Le liquide de Flemming, ou mieux le liquide de Laguesse, est un excellent fixateur, surtout pour l'étude des granulations ergastoplasmiques; il donne de bien moins bons résultats pour l'étude globale du tube et particulièrement pour l'étude de la brosse.

Le liquide de Telyescnicki donne des résultats satisfaisants, surtout pour les reins des animaux à sang froid et pour la structure fine du protoplasma.

Le choix du liquide fixateur ne doit pas rester la préoccupation



Fig. 2. — Fixation défectueuse par l'alcool absolu.

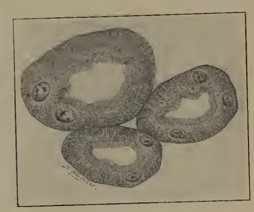


Fig. 3. — Le tube contourné normal chez le lapin.

exclusive du technicien, la durée de l'immersion dans ce liquide, les différentes étapes de l'inclusion de la pièce jouent un rôle capital; dans l'une quelconque des multiples manipulations qu'exige le traitement de la pièce, celle-ci peut être lésée. Ce n'est qu'après des tâtonnements multiples que nous avons pu arriver à une technique qui nous a semblé satisfaisante et que nous avons minutieusement exposée.

Dans des travaux plus récents, nous avons pu réussir à modifier, ou plutôt à simplifier, cette technique trop compliquée, tout en obtenant des résultats presque équivalents.

Nous faisions remarquer dans nos diverses publications que nous n'avons nullement la prétention d'obtenir des coupes de rein abso-

lument normal : tout liquide fixateur modifie le protoplasma vivant. Ce que nous avons cherché et réussi à obtenir, c'est une technique nous permettant d'obtenir des préparations toujours identiques entre elles, si les reins sont normaux et prélevés avec les mêmes précautions. Du moment que, toutes les fois que le rein est normal, on obtient le même aspect avec cette méthode, dès que l'aspect sera modifié on sera en droit de dire qu'il s'agit d'une lésion et non d'un vice de fixation.

Enfin, nous discutons longuement les différentes méthodes de coloration; nous donnons la préférence à la méthode de Sauer (hématoxyline ferrique, fuchsine acide) après fixation au liquide de Sauer et à la méthode de Galeotti (fuchsine acide, acide picrique, vert de méthyle) après fixation au liquide de Laguesse.

Structure du tube contourné normal (17, 33, 34, 35, 44, 46, 47).

Le tube contourné présente à étudier (fig. 3 et 4 et pl. I, fig. 1), après fixation au Van Gehuchten et coloration au Sauer :

1° *Une lumière.* Elle doit être absolument libre, sans précipité, sans vacuole. Elle est plus ou moins large, suivant la période de sécrétion pendant laquelle le tube est examiné.

2° *Une membrane basale*, vitrée, continue et sans structure.

3° *Une bordure en brosse*, formant un revêtement continu coloré en rouge intense, constituée par une multitude de stries distinctes qui lui ont valu son nom.

4° *Un corps protoplasmique* coloré en violet plus ou moins foncé. Les limites cellulaires sont le plus souvent impossibles à distinguer nettement, surtout dans la zone sus-nucléaire. On doit distinguer dans ce corps protoplasmique :

a) Le noyau sphérique, coloré en noir violet et renfermant des grains de chromatine plus ou moins nombreux reliés par un fin réseau. Il existe un nombre variable de noyaux pour chaque cellule.

b) La région infranucléaire, caractérisée par une striation longitudinale (Heidenhain). Ces bâtonnets consistent en des séries de granulations reliées entre elles par des réseaux protoplasmiques.

c) *La région supranucléaire*, constituée par des granulations

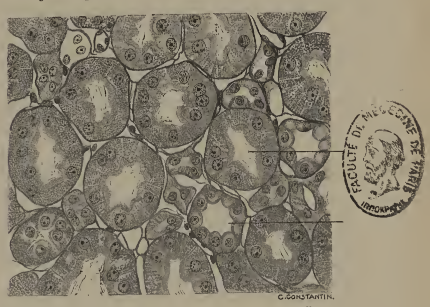


Fig. 4. — Coupe d'un rein normal. Tubes contournés et tubes collecteurs.

fines intimement pressées les unes contre les autres, ne formant pas de striation.

Bordure en brosse (17, 19, 20, 43, 46, 49).

Nous avons montré que la bordure en brosse était une formation constante du tube contourné. Découverte par Nussbaum, elle a été décrite dans le rein du cobaye et de l'homme par Cornil, qui ne la considère pas comme un revêtement continu. Nous avons démontré qu'elle persiste toujours dans le tube normal, à quelque période que ce soit de la sécrétion, sous la forme d'une bande continue avec ligne de corpuscules basaux. On la retrouve chez l'embryon et même chez des animaux très inférieurs, tels que le poulpe. Elle semble présenter une certaine résistance aux différents agents qui lèsent la cellule rénale. Par contre, elle se dilacère rapidement

après la mort; dans les reins prélevés à l'autopsie dans le délai ordinaire (24 heures), on en retrouve des débris parfois, mais jamais les cellules du tube ne présentent de revêtement continu.

Nous avons fait une étude détaillée de cette bordure en brosse, persuadés de l'importance de sa valeur fonctionnelle. Nous avons successivement indiqué la technique pour l'obtenir, son aspect normal dans le tube normal et sa constance dans la série animale, ses rapports avec la sécrétion cellulaire, la façon dont elle se comporte dans les reins pathologiques, son rôle physiologique.

Technique. — La fuchsine acide est un véritable colorant électif pour la bordure en brosse. On la perçoit cependant encore assez nettement après coloration au Benda ou au Galeotti.

Le liquide de Van Gehuchten chez les animaux à sang chaud est le fixateur par excellence de la bordure en brosse.

Structure normale. — Elle se présente sous la forme de stries nettement distinctes les unes des autres sur un tube bien fixé, agglomérées au contraire en un tout presque homogène dans le cas contraire. Ces stries sont séparées du corps protoplasmique de la cellule par une ligne continue formée d'une série de petits points, ou granulations, nettement distincts les uns des autres, prenant également la fuchsine acide servant de base d'implantation à chacun des éléments des brosses.

Ces granulations sont plus ou moins espacées, suivant que la lumière du tube est plus ou moins grande. Ainsi s'expliquerait ce fait que les brosses soient mieux visibles, mieux séparées, sur les tubes en pleine hypersécrétion que sur les tubes ne sécrétant pas.

Anatomie comparée. — Nous avons retrouvé cette bordure en brosse chez tous les animaux que nous avons examinés : poulpe, triton, grenouille, souris, rat, chat, lapin, marmotte, cobaye, chien, etc.; la brosse est constante, mais sa hauteur est variable suivant les espèces animales.

Rapports avec la sécrétion rénale. — La sécrétion rénale ne produit aucune variation dans la structure de la brosse. Tout au plus peut-on dire que, sur les tubes en pleine hypersécrétion, les brosses sont plus visibles parce qu'elles sont mieux séparées. Donc,

PLANCHE I.



Fig. 1.

Fig. 2

Fig. 3.

Fig. 1.— Rein de lapin normal.— Fixation au Van Gehuchten Sauer. Coloration à l'hématoxyline-ferrique-fuchsine acide. — Oc. Zeiss. Comp. 12. Imm. hom. 1,5-1,30.

Fig. 2.— Rein de lapin traité par des injections de pilocarpine. — Mêmes fixation et coloration que figure 1. — Polyurie moyenne. — Oc. Zeiss. Comp. 12. Imm. hom. 1,5-1,30.

Fig. 3. — Rein de lapin traité par des injections répétées de saccharose. — Polyurie énorme et répétée. — Mêmes fixation et coloration que figure 1. — Oc. Zeiss. Comp. 12. Imm. hom. 1,5-1,30.



Fig. 4. — Rein de rat normal. — Fixation au liquide J. de Laguesse. Coloration Galeotti. — Oc. Zeiss. Comp. 12. Imm. hom. 1,5-1,30.

Fig. 5. — Rein de lapin normal. — Même fixation et coloration que figure 4. — Oc. Zeiss. Comp. 12. Imm. hom. 1,5-1,30.

Fig. 6. — Rein de lapin traité par injection intraveineuse, phosphate de soude. — Grosse polyurie. — Mêmes fixation et coloration que figure 4. — Oc. Comp. 12. Imm. hom. 1,5-1,30.

la sécrétion des cellules rénales ne se fait nullement par dilacération, abrasion de la cellule.

Bordure en brosse dans la vie fœtale. — Dans les dix embryons de lapins que nous avons examinés à des époques variables de la gestation, la bordure en brosse fut retrouvée d'une façon constante avec ses affinités tinctoriales fuchsinophiles, ses éléments bien distincts.

Bordure en brosse dans les reins pathologiques. — La bordure en brosse résiste pendant longtemps aux différents agents qui lèsent la cellule rénale; elle ne disparaît que dans le dernier stade de la cytolyse protoplasmique. On peut opposer cette résistance relative de la brosse aux différents agents lésionnels chez l'animal vivant, à la rapide altération de la brosse après la mort.

Rôle physiologique. — Nous discutons longuement ce rôle; nous concluons à l'importance physiologique de la bordure en brosse qui serait pour la cellule rénale un véritable écran protecteur.

Structure fine du protoplasma de la cellule rénale (33, 34, 44, 46, 47, 91, 92).

Tribondeau, Regaud et Policard ont décrit chez les vertébrés à sang froid (grenouille, lamproie, ophidiens) des enclaves intracellulaires (corps lipoïdes, grains de segrégation, corps chromatoïdes). Nous avons retrouvé ces grains dans le rein de grenouille, mais nous les avons en vain cherchés dans le rein du lapin, du eobaye, du chien. Nous avons trouvé ehez le rat des granulations prenant respeetivement les unes la fuchsine acide, les autres le vert de méthyle, chez le lapin des grains fuchsinophiles, mais il nous a été impossible de les identifier complètement avec les enclaves des auteurs précédents.

Nous avons recherché ces enclaves chez des animaux inférieurs, tels que le poulpe, le *Tupinambis teguixin*.

Chez le poulpe, il nous a été possible de retrouver des grains ergastoplasmiques de coloration et de formes différentes, chez le *Tupinambis teguixin* (sorte de lézard gigantesque qui nous avait été

aimablement rapporté vivant de la République Argentine par le docteur Louis Morel) nous avons noté des enclaves protoplasmiques nombreuses (granulations et filaments fuchsinophiles, granulations vertes (col. Galeotti), granulations graisseuses, corpsbleu violet (col. hématoxyline chromo-cuprique après fixation au Telyesnicki), (vacuoles).

II. — HISTO-PHYSIOLOGIE DE LA SÉCRÉTION URINAIRE

A. — ÉTUDE ANALYTIQUE

1° Modifications sécrétoires chez le lapin et le chien (33, 34, 44, 46, 77).

Nous avons longuement étudié les variations sécrétoires des tubes contournés du rein; nous avons provoqué des polyuries intenses par injections intraveineuses de cristalloïdes, sucres, chlorure et sulfate de sodium, urée chez le chien et le lapin. Nous avons parallèlement étudié la sécrétion urinaire.

Nous sommes arrivé aux conclusions suivantes.

On constate au cours des polyuries provoquées :

1° L'élargissement de la lumière des tubes;

2° L'aplatissement des cellules,

3° La conservation de la bordure en brosse;

4° L'élargissement des espaces intertubulaires.

De plus, à un fort grossissement, on trouve, après l'injection intraveineuse de NaCl ou d'urée, l'ablation du rein étant pratiquée soit deux minutes, soit trente-cinq minutes, soit une heure et demie après l'injection, de l'éclaircissement du corps protoplasmique cellulaire ; les striations de Heidenhain sont séparées par des portions plus claires, ce qui fait apparaître ces striations plus nettement que normalement. Il existe, de plus, quelques rares petites vacuoles tout contre la bordure en brosse.

A la suite des injections de sucre et de sulfate de soude, on trouve toujours une modification tout à fait spéciale des tubes contournés, tellement *caractéristique* que la simple inspection d'une coupe per-

mettrait de reconnaître un rein prélevé au cours de ces polyuries. Dans le protoplasma cellulaire, on constate l'existence de *vacuoles* (pl. I, fig. 1, 2 et 3) de grosseur variable, farcissant tout le corps protoplasmique. Ces vésicules restent incolores après coloration suivant les méthodes de Sauer ou de Galeotti.

Ces productions vacuolaires sont temporaires, car si on prélève le rein non pas quelques minutes ou quelques heures après l'injection, mais vingt-quatre heures après, ces figures ont presque complètement disparu en même temps que les cellules ont repris leur hauteur normale. Le phénomène semble surtout marqué 30 à 40 minutes après l'injection, au plus fort de la diurèse.

Nous avons recherché enfin si les productions ergastoplasmiques subissaient des variations au cours des polyuries provoquées, chez le chien, le lapin. Les filaments fuchsinophiles se segmentent et sont remplacés par des granulations fuchsinophiles de plus en plus fines (pl. 1, fig. 4, 5 et 6).

Signalons, enfin, que toutes les modifications des tubes contournés se font par *îlots* sur la coupe transversale du tube; s'agit-il d'un seul tube plusieurs fois sectionné ou d'un groupe de plusieurs tubes, nous ne pourrions le dire. Un fait semble certain, c'est que les modifications cellulaires ne se font pas dans tous les tubes à la fois, mais par *groupes* ou *îlots*.

Nos expériences nous permettent de conclure que, dans la sécrétion rénale, les cellules du tube contourné exécutent un *travail réel*; il ne s'agit pas d'une simple filtration.

2° Modifications sécrétoires chez le rat (75-76).

Le rat d'égout possède un rein assez semblable à celui du lapin et du chien; la seule différence à noter, c'est l'extrême fréquence des vacuoles, toujours petites, apparaissant dans le protoplasma de certains tubes groupés par îlots. Nous avons injecté, dans une grosse veine mésaraïque ou dans la veine porte, des solutions de chlorure de sodium, glucose, urée; dans le péritoine, de la pilocarpine, de la théobromine, de la caféine, de la phloridzine. Nous avons noté que,

EXPLICATION DE LA PLANCHE II

Fig. 1. — Un tube contourné (section transversale) de rein de Tupinambis Teguixin. — État de sécrétion minime. — Fixation au liquide J. de Laguesse. — Coloration de Galeotti. — Ocul. comp. 8. — Obj. imm. 1,5-1,30 Zeiss. — Les cellules du tube contourné sont hautes; pas de lumière visible. — *a*, granulation fuchsinopbile; *b*, filament fuchsinophile; *c*, granulations vertes à l'intérieur d'une vacuole; *d*, vacuole; *e*, graisse colorée en noir; *f*, bordure en brosse sous forme de cuticule homogène; *g*, noyau.

Fig. 2. — Un tube contourné (section transversale) de rein de Tupinambis Teguixin. État de polyurie intense (injection de Saccharose). — Fixation au liq. J. de Laguessc. — Col. de Galeotti. — Ocul. comp. 8. — Obj. imm. 1,5-1,30. Zeiss. — La lumière est très large, les cellules sont beaucoup plus basses. — *a*, gran. fucbsinophile; *b*, limites intercellulaires apparaissant par places; *c*, vacuoles avec gran. vertes; *d*, vacuoles avec gran. rouges et vertes; *e*, vacuoles vides; *f*, bordure en brosse séparée du corps celluleux par une ligne verte plus foncée; *g*, noyau; *h*, graisse.

Fig. 3. — Une cellule de tube contourné de rein de Tupinambis Teguixin. — État de sécrétion minima. — Fixation au liquide de Tellyesnicki, coloration à l'hématoxyline chromo-cuprique. — Ocul. comp. 12. — Obj. imm. 1,5-1,30 Zeiss. — *a*, corps bleu violet : petits et rares; *b*, noyau; *c*, bordure en brosse sous forme de cuticule homogène.

Fig. 4. — Une cellule de tube contourné de rein de Tupinambis Teguixin. — État de sécrétion moyenne. — Fixation au liquide de Tellyesnicki. — Coloration à l'hématoxyline chromo-cuprique. — Ocul. comp. 12. — Obj. imm. 1,5-1,30 Zeiss. — *a*, corps bleu-violet : plus volumineux, plus nombreux on distingue très nettement les inégalités de coloration de l'élément; *b*, noyau; *c*, bordure en brosse; *d*, granulation brun verdâtre.

Fig. 5. — Une cellule de tube contourné de rein de Tupinambis Teguixin. — État de polyurie intense. — Fixation au liquide de Tellyesnicki. — Coloration à l'hématoxyline chromo-cuprique. — Ocul. comp. 12. — Obj. imm. 1,5-1,30 Zeiss. — *a*, corps bleu violet : en amas, ayant tendance à fusionner; *b*, noyau; *c*, bordure en brosse; *d*, granulations brun verdâtre, très nombreuses dans les cellules.

PLANCHE II.

Fig 3

Fig 4

Fig 5

Fig 1.

Fig. 2

PLANCHE III.

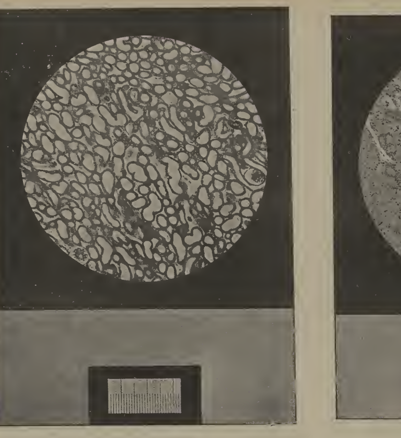
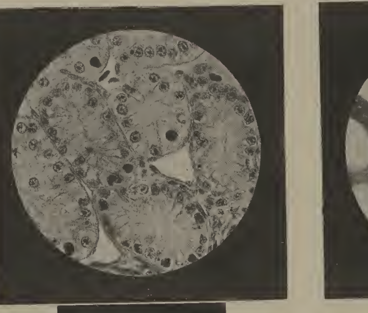


Fig. 1. Fig. 2.

Microphotographies de préparation du rein de Tupinambis.
Fixation au Van Gehuchten Sauer. — Col. à l'hématoxyline ferrique fuchsine cide. — Obj. Zeiss achr. B. — Ocul. proj. nº 2.
Micromètre objectif 1/100 mm. (clichés Chevroton).
Fig. 1. — Rein de Tupinambis en sécrétion ordinaire (non injecté).
Fig. 2. — Rein de Tupinambis en état de polyurie provoquée.

PLANCHE IV.



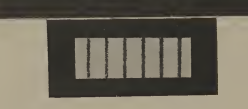
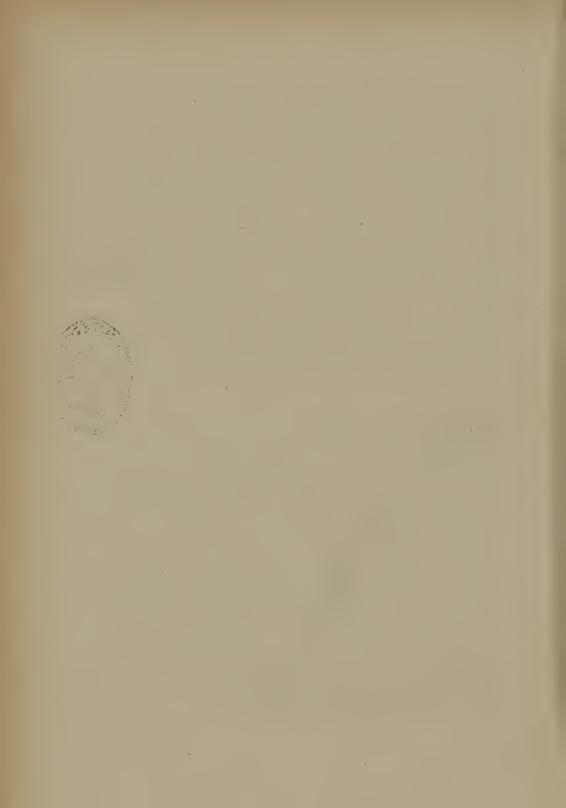


Fig. 1. Fig. 2.

Micrographies des mêmes préparations que figures 1 et 2 (Pl. III) à un plus fort grossissement.
Obj. Zeiss. — Immers. 1/2. — Ocul. projection n° 2. — Micromètre objectif 1/100 mm.

Fig. 1. — Rein en sécrétion normale (clichés Chevroton).

Fig. 2. — Rein en état de polyurie provoquée.



après l'injection de NaCl et de glucose, on provoquait l'apparition de vacuoles nombreuses dans le protoplasma des tubes contournés. L'injection de pilocarpine et de théobromine détermine aussi l'apparition de vacuoles un peu différentes d'aspect. De plus, les gros bâtonnets fuchsinophiles se fragmentent et la cellule vacuolisée apparaît bourrée de granulations.

3° Modifications sécrétoires chez le poulpe (*Octopus vulgaris*) [**47-67**].

Ces expériences ont été faites en collaboration avec A. Mayer, en

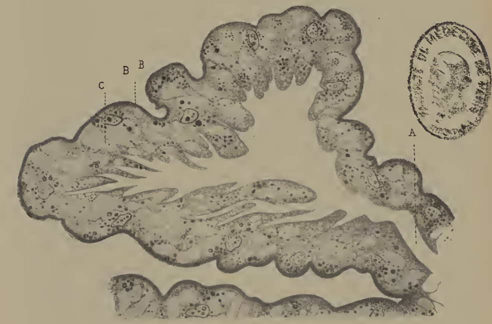


Fig. 5. — Coupe d'un corps fungiforme de Poulpe (octopus vulgaris) au cours d'une polyurie provoquée 3 heures après une injection intraveineuse de glucose. Fixation, liq. de Flemming. — Col. de Galeotti. — Gross. obj. 8 Strassmi.

A. Capillaire central. — B. Bordure striée. — C. Aréole du protoplasma.

partie au laboratoire maritime de Beaulieu, en partie au laboratoire du professeur Debove.

Nous avons pensé qu'il était intéressant de comparer les modifications histo-physiologiques du rein des mammifères avec celles du rein d'animaux inférieurs.

Les corps fungiformes du poulpe forment des villosités papillomateuses en choux-fleurs, situées à l'intérieur de la cavité vésicale. Ils représentent le tube contourné du rein des mammifères, le glomérule fait défaut. Nous avons trouvé des inclusions intracellulaires, périnucléaires à la suite des éliminations provoquées par injections de sucres, sels, urée; nous avons constaté la présence de larges aréoles intra-protoplasmiques; à la suite d'injection de pilocarpine, phloridzine, théobromine, caféine, on ne constate aucune figure spéciale.

Quant aux grains, leur nombre ne paraît pas accru, mais ils semblent s'être essaimés dans tout le corps cellulaire, lorsqu'il existe des aréoles intra-protoplasmiques.

4° Modifications sécrétoires chez le Tupinambis Teguixin (Linné) (91).

Nous avons comparé le rein d'un sujet normal (non injecté) avec celui de deux animaux traités l'un par injection intraveineuse de saccharose, l'autre par injection intraveineuse de chlorure de sodium. Nous avons obtenu des résultats fort intéressants (pl. II, III et IV); d'une part, les tubes contournés, en sécrétion maxima, présentent des modifications analogues à celles décrites plus haut (élargissement de la lumière, élargissement des espaces intertubulaires, aplatissement du protoplasma, conservation de la brosse, augmentation considérable du nombre et du volume des vacuoles).

De plus, les filaments fuchsinophiles disparaissent, les corps bleu violet, les éléments verts qui existent dans le rein non hypersécrétant sont ici beaucoup plus abondants; ils semblent donc jouer un rôle dans la sécrétion rénale (pl. II).

B. — ÉTUDE SYNTHÉTIQUE

Des expériences précédentes nous pouvons déduire les faits suivants se rapportant à l'histo-physiologie de la sécrétion urinaire

chez les mammifères et établissant la réalité de cette sécrétion : le rein est non pas un filtre, mais une glande.

Rôle du glomérule (45).

Nous avons fait cette constatation très importante que, dans aucun cas, *il n'a été possible de mettre en évidence*, au cours des très nombreuses expériences que nous avons faites, *une différence quelconque* entre les glomérules du rein normal et ceux du rein en état d'hypersécrétion.

Nous avons comparé, dans tous les cas, des pièces prélevées sur un rein enlevé par néphrectomie avant l'expérience, et sur l'autre rein au cours de la polyurie. Notre examen a porté sur le volume du glomérule, l'état de ses capillaires, l'état de la cavité glomérulaire.

Rôle des tubes contournés (92).

Les tubes contournés jouent un *rôle actif*, et ce fait a un intérêt primordial au point de vue de la physiologie pathologique des affections rénales dans la sécrétion rénale. On peut schématiser de la sorte les différents stades de la sécrétion (voir pl. I, fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6).

Premier stade. — Déroulement des tubes contournés; décollement des brosses entre elles; multiplication des petites vésicules sus-nucléaires.

Deuxième stade. — Aplatissement des cellules; écartement des tubes; disparition des stries de Heidenhain; essaimage des granulations.

Troisième stade. — Maximum de l'abaissement du protoplasma et de l'écartement des tubes. Vacuolisation complète du protoplasma.

Alternance fonctionnelle (33, 44, 46).

Toutes ces modifications sécrétoires se font par îlots; on constate à côté de tubes fermés des îlots de tubes ouverts et hypersécrétants.

Ce phénomène est intéressant à rapprocher de la localisation insulaire des lésions que nous décrirons tout à l'heure.

Étude par la microphotographie sur le tissu rénal frais des modifications histophysiologiques de la cellule rénale (80).

Nous avons pu, avec l'aide de Mlle Chevroton et d'André Mayer, obtenir des photographies de cellules prélevées sur des reins au repos ou en état de polyurie provoquée. Les tubes rénaux étaient coupés par congélation et ne subissaient l'influence d'aucun fixateur ou colorant. Nous avons obtenu ces photographies en éclairant latéralement sur fond noir la coupe histologique.

Cette technique nouvelle montrait très nettement les différences d'aspect dans les deux cas et éliminait toute cause d'erreur provenant de l'agent fixateur ou colorant.

Étude du rein au cours des polyuries répétées (83).

Les polyuries répétées, provoquées par injection intraveineuse de sucre, semblent amener dans les cellules rénales des modifications de deux sortes : d'une part, des modifications temporaires corrélatives de la polyurie, et tout à fait semblables à celles que nous avons décrites au cours des sécrétions urinaires exagérées; et d'autre part, des modifications plus durables, consistant en une modification générale de la structure cellulaire (disparition des stries de Heidenhain, raréfaction des granulations) et en lésions de cytolyse protoplasmique de quelques tubes. Nous ne saurions affirmer si ces modifications sont définitives.

Nouvelle théorie sur la sécrétion rénale (46).

Les travaux histologiques précédents apportent un appui sérieux à la théorie de Lamy et Mayer sur la sécrétion rénale.

La sécrétion se ferait *exclusivement au niveau du tube contourné*, en deux périodes. Dans la première, il y aurait transsudation de liquide du sang vers les espaces intertubulaires à travers les capil-

laires rénaux. Dans un second temps, le liquide transsudé, élaboré par les cellules, deviendrait l'urine.

Le glomérule jouerait exclusivement le rôle d'un organe pulsatile, « permettant au liquide sécrété dans les tubes de cheminer vers le dehors, grâce aux mouvements de piston que font, à chaque pulsation, les glomérules placés à l'extrémité du tube » (Lamy et Mayer).

Nous avons apporté à l'appui de cette théorie les données que nous avons acquises de par l'examen histologique des reins prélevés au cours de ces polyuries.

III. — LES NÉPHRITES EXPÉRIMENTALES ET L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DU REIN

A. — **Procédés d'études.**

Dans tout travail scientifique, la rigueur de la technique employée est fonction directe des résultats que l'on veut obtenir. Aussi, avant de commencer l'étude du tube contourné, nous sommes-nous efforcé, tout d'abord, d'avoir entre les mains les méthodes expérimentales les plus nombreuses et les plus parfaites possible.

Nos procédés d'étude sont au nombre de deux :

1° Procédé d'études *in vivo*. — Il comprend l'étude histologique des tubes contournés du rein de l'animal en expérience, la recherche des troubles morbides inhérents à la lésion rénale durant la vie de l'animal en expérience. Nous avons fait une critique sévère des renseignements que peut fournir ce procédé *in vivo*. Après avoir indiqué l'importance des altérations cadavériques pour l'étude histologique, nous reprenons l'étude des différents troubles morbides qu'on peut constater chez l'animal et nous indiquons les nombreuses causes d'erreur auxquelles l'expérimentateur se heurte à tout instant. La recherche des pesées quotidiennes ne peut donner de résultats intéressants que lorsque celles-ci sont pratiquées pendant un long laps de temps. L'étude quantitative des urines est souvent illusoire, et on ne saurait tabler sur des

chiffres obtenus pendant quelques jours. L'examen chimique des urines pratiqué sur des animaux normaux, n'a de valeur qu'en s'entourant de toutes les précautions indispensables pour éviter que le liquide urinaire se perde, s'évapore ou soit souillé par la nourriture ou les matières fécales. La recherche de l'albumine donne des résultats très importants, mais il faut se prémunir ici contre une grave cause d'erreur, la fréquence extrême de l'albuminurie chez des animaux paraissant sains (lapin, chien). Aussi ne pourra-t-on donner quelque valeur à la constatation de l'albumine dans l'urine, qu'autant que le liquide urinaire aura pu être examiné avant l'expérience. Nous avons insisté sur la nécessité de ne pas chloroformer les animaux d'expérience et nous avons montré les lésions rénales secondaires à l'intoxication chloroformique.

2° Procédé d'études *in vitro*. — Ce procédé d'études nous étant absolument personnel, nous l'avons étudié très longuement.

Procédé d'études *in vitro* (22, 23, 24).

Il s'agit là d'un procédé d'exploration du rein absolument nouveau.

Nous avons pu arriver à conserver des cubes de rein intacts dans une solution de NaCl à un taux déterminé (12 gr. 5 de NaCl par litre). Ce liquide réno-conservateur a été obtenu à la suite de multiples tâtonnements; il correspond exactement à une solution dont le point de congélation $\Delta = -0°,78$.

Nous avons pu ainsi étudier *in vitro* l'action sur le rein d'un sel soluble, du sérum, du liquide amniotique.

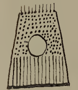
Il suffisait de ramener nos solutions à un point de congélation $\Delta = -0°,78$ par addition de quelques gouttes seulement de NaCl.

Nous avons minutieusement établi la technique à suivre.

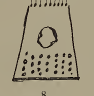
Les manipulations sont malheureusement longues et délicates; mais elles nous ont donné des résultats très intéressants.

B. — Lésions expérimentales du tube contourné du rein. — Action de diverses substances toxiques sur le tube contourné. — Étude *in vivo* (14, 17, 19, 34).

Nous avons expérimenté avec des toxiques chimiques (plomb, sublimé, phosphore, acide chromique, cantharidate de soude, etc.), des toxiques végétaux (ricine, abrine), des toxines bactériennes


6.


7.


8.


9.



10.

Schéma de la cytolyse protoplasmique du tube contourné du rein.

Fig. 6. — Schéma cellule normale.
Fig. 7. — Schéma cytolyse 1er degré.
Fig. 8. — Schéma cytolyse 2e degré.
Fig. 9. — Schéma cytolyse 3e degré (1er type).
Fig. 10. — Schéma cytolyse 3e degré (2e type).

(toxines diphtérique, tétanique, pyocyanique). Nous avons ainsi déterminé des lésions aiguës et des lésions chroniques.

Lésions aiguës. — Grâce à nos procédés de technique, nous avons pu décrire *trois types d'altérations* du rein qui n'avaient pas encore été vus jusqu'ici. Les lésions que nous avons dénommées lésions de *cytolyse protoplasmique* nous ont paru constantes au cours des multiples examens histologiques que nous avons faits. Certains auteurs ont du reste admis la réalité des types d'altérations cellulaires que nous décrivons dans les néphrites aiguës. Ces lésions avaient jusqu'ici passé inaperçues, faute d'une technique suffisante, les altérations cadavériques et celles produites par les fixateurs empêchant absolument de les reconnaître (Voir schéma, fig. 6, 7, 8, 9, 10).

Le premier degré. — La cellule a conservé son aspect, son volume et sa forme normale. Elle semble saine en tous les points, sauf sur une zone spéciale: autour du noyau, on constate une véritable auréole claire, libre de toute granulation.

Le deuxième degré. — Les granulations ont presque entièrement disparu dans toute l'étendue de la cellule qui a pris un aspect clair, tout à fait spécial. Toute la zone périnucléaire et celle située entre le noyau et la bordure en brosse apparaissent transparentes sans granulation; on peut y distinguer parfois un fin réticulum.

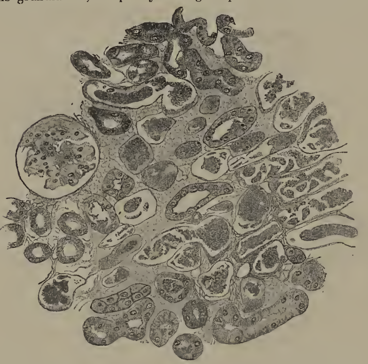


Fig. 11. — *Néphrite suraiguë expérimentale* — Les lésions portent particulièrement sur les tubes contournés, mais quelques-uns sont encore à peine altérés. Il y a aussi une congestion très intense en certains points (voir fig. 1, pl. V).

La portion protoplasmique, au contraire, touchant la membrane basale où siègent normalement les bâtonnets de Heidenhaim, a conservé ses granulations.

La bordure en brosse persiste constamment, le revêtement qu'elle forme est continu, mais prend souvent un aspect arborescent du fait du gonflement extrême de la cellule.

Les limites intercellulaires qui, normalement, sont invisibles

deviennent alors parfois assez nettes. On peut ainsi schématiser l'aspect de la cellule : une *bande claire* contenant le noyau, limitée, en haut, par une *zone rouge* formée par les brosses, en bas, par une ligne *rouge* homogène bordée par une frange à granulations violet noir.

Le troisième stade. — La lésion peut revêtir deux types :

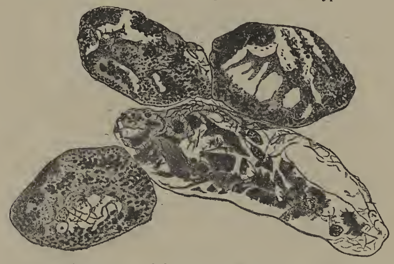


Fig. 12. — *Tubes contournés de la coupe précédente vus à un plus fort grossissement.* — On constate des lésions typiques de la néphrite suraiguë : cytolyse protoplasmique du troisième degré (voir fig. 2, pl. IV).

1er *type.* — La brosse et la membrane basale seules ont persisté, l'intervalle entre ces deux lignes rouges est rempli par un espace clair avec de très rares granulations et un noyau déformé, mal coloré.

2e *type.* — Plus fréquemment noté. La bordure en brosse, dilacérée par l'éclatement de la cellule, n'est plus guère représentée que par des débris, *reconnaissables*, d'une part, à leur couleur rouge intense, d'autre part, à leur situation. Il n'existe alors qu'une membrane basale très nette; tout le reste du tube n'est plus qu'un magma, soit amorphe, soit réticulaire, se colorant intensément en violet noir par l'hématéine (fig. 11 et 12; fig. 4, pl. V).

Lésions chroniques. — Nous décrirons deux types de lésions chroniques :

1er *type*. — Il concerne les tubes compris dans les larges îlots de sclérose. Nous décrivons cinq stades dans lesquels nous montrons comment le tube s'atrophie et se déforme, la bordure en brosse persistant pendant très longtemps (voir pl. VI, fig. C).

2e *type*. — On constate alors une dilatation avec transformation complète de l'épithélium des cellules du tube contourné, le corps protoplasmique est réduit à une mince bande complètement transformée, la bordure disparaît (voir fig. 19). Il s'agit là de lésions déjà décrites par le professeur Cornil, Gombault.

Etude *in vitro* de l'action du toxique en solution sur le tube contourné (33, 34, 70).

Nous avons étudié :

1° L'action *in vitro* de certaines substances chimiques.

On peut facilement constater *in vitro* l'altération du tube contourné par une solution toxique. Une série de substances chimiques employées couramment pour la fixation du rein sont des agents nocifs pour l'organe. Le pouvoir lésionnel provient, d'une part, de l'osmo-nocivité, d'autre part, d'une action directe inhérente à l'agent chimique lui-même.

2° L'action *in vitro* de certaines toxines microbiennes (toxine diphtérique).

Cette toxine *in vitro* ne lèse pas le rein. *Il est donc permis de conclure que la toxine n'agit pas directement sur le rein dans l'économie; elle provoque peut-être dans l'organisme la sécrétion de certains corps, qui, eux, sont capables de léser le rein.*

C. — État fonctionnel du rein comparé à son aspect histologique et à sa composition chimique (194).

La diminution de la capacité fonctionnelle du rein, les altérations cytologiques, les modifications de la composition chimique du tissu rénal, semblent varier ensemble et dans le même sens.

Nous avons comparé avec Ambard, André Mayer et Schaeffer chez un certain nombre de chiens la concentration maxima en urée de l'urine, la constante lipocytique (teneur en eau p. 1.000,

pourcentage du P. pour 100 grammes frais) et les lésions histologiques. Il s'agissait de chiens sains ou spontanément néphritiques.

État fonctionnel et poids du rein. — Chez les chiens spontanément néphritiques, les plus grands écarts de poids ont été de 0,2 p. 100; il n'y a pas parallélisme entre le poids et l'état fonctionnel.

État fonctionnel comparé à l'état histologique et à l'état cytologique. — Dans les cas où la capacité fonctionnelle est extrêmement diminuée, on trouve en général de graves modifications anatomo-pathologiques. Dans les cas où l'atteinte est moyenne, les grosses lésions histologiques peuvent ne pas être très considérables. Mais si on fait un examen cytologique de ces tubes, on s'aperçoit qu'un grand nombre d'entre eux sont en réalité finement altérés. Ce genre d'altération n'aurait d'ailleurs pas pu être reconnu sur des pièces d'autopsie recueillies 24 heures après la mort.

État fonctionnel comparé à la composition chimique du tissu rénal. — A l'état normal, la composition chimique du tissu rénal varie peu; par exemple, la teneur en phosphore lié aux lipoïdes oscille peu autour d'une valeur (constante lipocytique).

Dans les cas où l'état fonctionnel du rein est très mauvais, la teneur en phosphore lié aux lipoïdes est toujours de beaucoup inférieure à la normale.

Dans les cas où l'altération fonctionnelle est moins forte, on trouve une diminution moins considérable. Nous avons toujours observé un parallélisme entre la capacité fonctionnelle du rein et la composition chimique du tissu.

D. — **Néphrite par le sublimé (17, 33, 34, 78, 81).**

Depuis nos premiers travaux parus en 1902, puis en 1906, sur les lésions du rein au cours de l intoxication expérimentale par le sublimé, un certain nombre de mémoires ont paru qui sont venus soit discuter, soit confirmer les données anatomo-pathologiques nouvelles que nous avons énoncées (Mouisset et Mouriquand,

EXPLICATION DE LA PLANCHE V

Reins de lapins traités par des injections de sublimé à forte dose.

Fixation au liquide J. de Laguesse. — Coloration par la méthode de Galeotti.

Fig. 1. — *Stade des grains, disparition des bâtonnets de Heidenhain.*

a, *b*, *c*; *d*, homogénéisation.

Fig. 2 et 3. — *Stade d'homogénéisation du protoplasma.*

Fig. 2. — Homogénéisation simple; les gros grains tendent à se fusionner.

Fig. 3. — Fragmentation du protoplasma qui a subi l'homogénéisation.

Début de formation des cylindres au centre du tube.

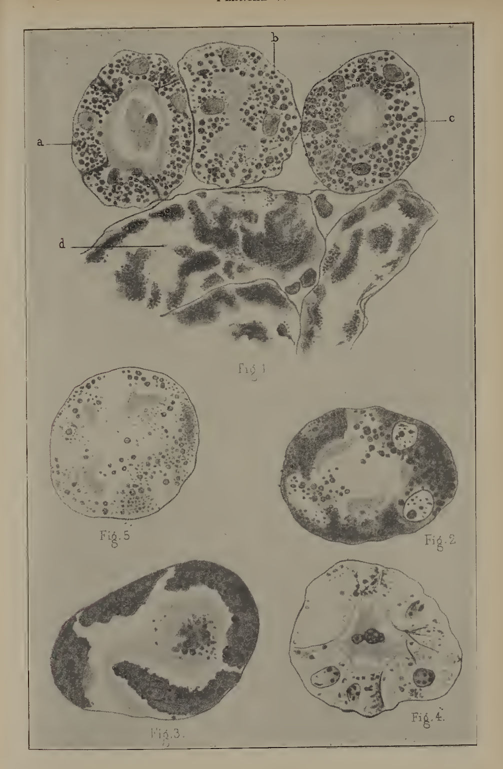
Fig. 4 et 5. — *Stade de cytolyse protoplasmique.*

Fig. 4. — Cytolyse protoplasmique du 2e degré, disparition presque complète des granulations, mais le squelette des cellules reste intact; les limites cellulaires sont nettes.

Au centre du tube, début de cylindre.

Fig. 5. — Cytolyse protoplasmique du 3e degré; disparition du squelette cellulaire; il ne subsiste que des granulations plus ou moins rares et des débris de brosse disposés dans la lumière du tube dont la membrane basale seule persiste.

En un point, ébauche d'homogénéisation du protoplasma (lésions mixtes).


b
a
c
d
Fig. 1
Fig. 5
Fig. 2
Fig. 3.
Fig. 4.

Mouriquand et Policard, Fiessinger). Aussi avons-nous fait paraître de nouveau en 1908 une étude d'ensemble, afin de compléter les résultats obtenus antérieurement et de répondre aux quelques objections formulées notamment par les auteurs précédents. Les altérations sont aiguës ou chroniques suivant la dose de toxique employé, le nombre des injections et la durée de l'expérience. Il



Fig. 13. — Tube contourné normal fixé au liquide J. Laguesse. col. Galeotti.

est indispensable, afin d'obtenir une description complète des lésions, d'examiner des coupes de rein fixées et colorées au moins par *deux méthodes différentes* (liquide de Van Gehuchten-Sauer, coloration à l'hématoxyline ferrique, fuchsine acide; liquide J. de Laguesse, coloration de Galeotti). Les lésions sont toujours *insulaires*, les glomérules *habituellement intacts*, le maximum des altérations se présente au niveau des *tubes contournés*. Ces altérations évoluent suivant deux types (pl. V).

1er *type*. — Cytolyse protoplasmique des deuxième et troisième degrés.

2e *type*. — Nécrose cellulaire, homogénéisation et fragmentation du protoplasme.

Dans ces deux types, il est intéressant de noter la résistance de la bordure en brosse qui n'est atteinte que lorsque les lésions sont déjà fort avancées.

C'est en étudiant les lésions du rein au cours des intoxications



Fig. 14. — Néphrite expérimentale par le sublimé.

expérimentales par le sublimé (fig. 14) que nous avons pu décrire, à côté du type de cytolyse protoplasmique, un autre mode d'altération, l'*homogénéisation* avec ses trois stades : *stade des grains*, ou de transformation des bâtonnets, stade d'*homogénéisation*, stade de *fragmentation du protoplasma*.

Il s'agirait là, pour nous, de types d'altérations qui ne sont pas spéciales au rein : nous retrouverons ces altérations au niveau du foie avec des caractères à peu près identiques. Ce fait nous montre que des tissus glandulaires très différents, comme le rein et le foie, présentent des réactions pathologiques de leur protoplasma

assez semblables. Nous croyons même que ce qui est vrai pour ces deux organes l'est également pour d'autres; mais il s'agit là de travaux encore à l'étude qui ne nous autorisent pas, faute d'expériences suffisamment nombreuses, à porter des conclusions fermes.

E. — Les altérations rénales provoquées par le chloroforme.

Les accidents provoqués par le chloroforme sont nombreux, quelques-uns semblent dépendre d'une action nocive de l'anesthésique sur le rein. Afin de vérifier le fait, nous avons, avec Saison, opéré sur des lapins de la façon suivante, soit par injection intraveineuse d'eau chloroformée (méthode de Burkhardt), soit par injection sous-cutanée, soit par ingestion, soit *par inhalation*. Le plus grand nombre de nos expériences ont trait à l'inhalation; nous nous rapprochions ainsi de plus près de ce qui se passe en clinique et dans l'anesthésie chirurgicale. Afin de nous mettre à l'abri de toute cause d'erreur, et d'être assurés que la lésion que nous retrouvions devait bien être sous la dépendance directe du toxique inhalé, *nous opérions aseptiquement nos animaux avant l'opération et leur prélevions un morceau de rein qui nous servait de contrôle*.

Inhalation de doses faibles. — Trois animaux, pendant 20 à 55 minutes, subissent des inhalations de 4 à 13 centimètres cubes; ils sont sacrifiés immédiatement. On constate chez tous des lésions de cytolyse protoplasmique d'autant plus accentués que la durée de la chloroformisation a été plus longue et que la quantité de chloroforme inhalé a été plus considérable.

Inhalation de doses successives. — Sept animaux reçoivent, pendant 1 h. 40 à 2 h. 15, 30 à 50 centimètres cubes de chloroforme en inhalation. On constate un peu de congestion intraglomérulaire et intertubulaire et des lésions de cytolyse du tube contourné. Nous avons observé ce fait *très important*, et qui permet peut-être d'expliquer les dates tardives de certains accidents post-anesthésiques, c'est qu'en prélevant successivement, chez le même animal, le rein 24 heures, 5 jours, 12 jours après, on s'aperçoit que les

lésions mettent *un certain temps* à se développer et qu'elles sont beaucoup plus accusées 4 à 8 jours après l'anesthésie que tout de suite après.

Inhalations multiples. — Trois animaux ont été chloroformés pendant 7 à 8 jours quotidiennement; les lésions de cytolyse sont chez eux particulièrement intenses.

Inhalation chez des lapins dont le rein est lésé antérieurement. — Nous avons pu constater, en provoquant les lésions du rein, puis en prélevant du rein avant et après l'inhalation, que les altérations se sont beaucoup aggravées dans ce second cas.

Toutes ces expériences nous autorisaient à conclure que le chloroforme en inhalation est doué d'un pouvoir nocif certain sur le rein.

F. — Les altérations rénales provoquées par l'éther (96, 101).

Nous avons opéré, avec Saison, pour l'éther, comme nous l'avions fait pour le chloroforme. Toutes nos expériences ont été faites sur le lapin et exclusivement par inhalation.

Inhalations uniques. — Huit animaux sont sacrifiés immédiatement après l'inhalation de 30 à 105 centimètres cubes d'éther pendant 30 minutes à 1 h. 30. Le rein présente un peu de congestion glomérulaire et intertubulaire; les lésions tubulaires sont inconstantes et légères.

Trois animaux sont sacrifiés plusieurs jours après l'anesthésie, le prélèvement de rein est fait avant, immédiatement après et plusieurs jours après l'inhalation; les lésions sont inconstantes, mais plus intenses, cependant, plusieurs jours qu'immédiatement après.

Un animal est sacrifié 35 jours après l'inhalation; un prélèvement avait été fait avant et 4 jours après l'inhalation. Le rein, normal avant l'expérience, présente, 4 jours après, de gros foyers hémorragiques; les tubes contournés sont peu lésés, le tissu de sclérose commence à se développer autour des glomérules des tubes et des vaisseaux. Trente-cinq jours après, les tubes contournés paraissent normaux; par contre, la sclérose est beaucoup plus accusée.

Inhalations multiples. — Quatre animaux, pendant 7 à 9 jours,

sont traités par des inhalations de 30 à 50 centimètres cubes, le prélèvement immédiat ou tardif ne décèle des lésions rénales que dans quelques cas.

Nous pouvons donc, de par les expériences précédentes, émettre les conclusions suivantes :

L'inhalation d'éther est capable de produire chez le lapin des lésions rénales, mais ces altérations sont ordinairement *minimes et peu accusées*; une lésion antérieure du rein est nettement aggravée par l'inhalation d'éther.

Si nous comparons maintenant l'influence réciproque du chloroforme et de l'éther sur le rein, nous voyons que l'*éther semble léser le rein moins constamment et moins intensément que le chloroforme.*

G. — Action du protoxyde d'azote en inhalation sur le rein.

Nous avons étudié l'action du protoxyde d'azote chez le chien sur des reins sains (contrôlés antérieurement histologiquement) et des reins lésés antérieurement (contrôlés histologiquement).

Le protoxyde d'azode en inhalation ne semble pas léser directement le rein; tout au plus, peut-on dire que lorsque le rein est antérieurement lésé, on peut constater une accentuatiou des lésions cellulaires et l'apparition des foyers hémorragiques, peu volumineux du reste. Nos expériences sont malheureusement insuffisantes en ce qui concerne l'effet tardif que pourrait produire l'anesthésie. Dans les expériences que nous avons pratiquées concernant des anesthésies répétées, le rein paraît intact.

H. — Étude expérimentale de l'action du chlorure de sodium sur le tube contourné (22, 33, 34, 86).

Dans une série de travaux, faits avec la collaboration de Castaigne, nous avons étudié l'action du chlorure de sodium sur l'épithélium rénal. Nous devons distinguer ici deux ordres de faits : d'une part, l'étude *in vivo* de l'action du chlorure de sodium sur le rein; d'autre part l'étude *in vitro*.

Étude *in vivo* de l'action du chlorure de sodium sur le tube contourné.

La question de la toxicité pour le rein du chlorure de sodium était intéressante à résoudre, étant donnés les travaux d'Achard, Widal et leurs élèves au sujet de l'influence de la rétention des chlorures sur la pathogénie de l'œdème et la physiologie pathologique des néphrites. Au point de vue de l'*hypochloruration*, nous avons pu constater qu'un lapin nourri pendant quelque temps avec un régime achloruré, présentait de l'albuminurie et des lésions nettes de l'épithélium des *tubuli contorti*. Quant à l'*hyperchloruration*, nous avons pu noter que, lorsque le rein est sain, si les quantités de NaCl injectées sont relativement faibles et si les injections sont prolongées durant peu de temps, il n'y a ni albuminurie, ni lésion rénale. Si les doses de NaCl sont très élevées, on constate de l'albuminurie avec lésions rénales marquées.

Si on opère avec des animaux chez lesquels on a créé auparavant des *lésions de néphrite*, on peut voir survenir des accidents graves et même la mort.

Étude *in vitro* de l'action du chlorure de sodium sur le tube contourné.

Nos études sur la toxicité *in vitro* du chlorure de sodium sur l'épithélium rénal nous avaient été suggérées dans le but d'obtenir un liquide réno-conservateur. L'emploi usuel des solutions de chlorure de sodium pour l'étude du sang nous amenait à choisir une dissolution de ce sel pour notre milieu d'étude. Nous devions, dès lors, penser que la solution de NaCl qui convient à l'étude des hématies convenait également à celle du tissu rénal; nous nous *aperçûmes immédiatement qu'il n'en était pas ainsi*, et que si certaines solutions de NaCl conservent intact le parenchyme rénal, d'autres, et notamment *la solution dite physiologique*, *provoquaient des altérations marquées de ce parenchyme;* nous pouvions ainsi rétablir l'existence de l'osmo-nocivité du NaCl vis-à-vis de la cellule rénale; cette obtention d'un liquide réno-conservateur nous conduisait de

plus à établir une nouvelle *méthode d'expérimentation in vitro*, dont nous avons pu montrer l'importance en physiologie normale et pathologique en ce qui concerne le rein.

Osmo-nocivité du NaCl vis-à-vis de l'épithélium rénal.



Nous avons, dans une série d'expériences, fait immerger des cubes de rein de mêmes dimensions dans des solutions de NaCl correspondant aux point cryoscopiques suivants :

— 1°,08
— 0°,89
— 0°,20

Tous ces morceaux étaient ensuite inclus, puis colorés : tous étaient altérés ; celui qui avait passé par le liquide dont $\Delta = -0°,89$ était le moins atteint; la même expérience fut répétée à *six reprises* et chaque fois, quoique nous fassions varier la durée du séjour dans le liquide salé, nous avons eu des résultats comparatifs.

Guidés par ces premières constatations, nous avons fait une série de vingt solutions ayant des points de congélation très rapprochés et s'échelonnant de — 0°50 à — 1°. Les coupes des morceaux plongés dans ces liquides présentaient des altérations notables; seules, les solutions à — 0°,76 et — 0°,80 donnaient des préparations meilleures.

Il nous fut facile alors, en essayant des liquides salés ayant pour point de congélation — 0°,77, — 0°,78 et — 0°,79, de nous assurer que la solution qui pouvait être considérée comme idéalement réno-conservatrice était celle qui congelait à — 0°,78.

On peut, dès lors, classer les solutions de chlorure de sodium, en ce qui concerne leur action sur le rein, de la façon suivante :

Solutions dites isotoniques à $\Delta = -0°, 78$. — Le point cryoscopique correspond à peu près à une solution à 12 gr. 5 de NaCl dans 1.000 centimètres cubes d'eau distillée. L'épithélium a un aspect normal analogue à celui qu'il aurait si on n'avait passé le rein dans aucune solution salée (comparaison avec une pièce témoin) [voir fig. 15].

Solutions dites *hypertoniques* ou dont le point cryoscopique est au-dessus de — 0°,78 (c'est-à-dire — 0°,90 — 1° par exemple).

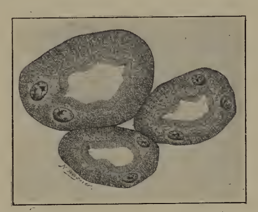


Fig. 15. — Coupe d'un rein normal de lapin dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans un liquide salé congelant à — 0°,78. Imm. 1/15.

L'épithélium des tubes contournés est comme ratatiné vers la



Fig. 16. — Coupe d'un rein normal dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans une solution de NaCl congelant à $\Delta = -1°,08$.
Exp. 253 : Imm. 1/15.

membrane basale, et dans cette sorte de mouvement de recul, il a expulsé par expression une grande partie de ses granulations sus-nucléaires (voir fig. 16).

Solutions dites *hypotoniques* ou dont le point cryoscopique est au-dessous de — 0°,78 (c'est-à-dire — 0°20, — 0°40 par exemple).

Les cellules des tubes contournés sont gonflées à tel point qu'elles ont presque toutes éclaté, brisant la bordure en brosse, qui n'existe plus que sous forme de parcelles discontinues, expulsant granulations protoplasmiques et noyaux, de sorte que la cellule n'est plus

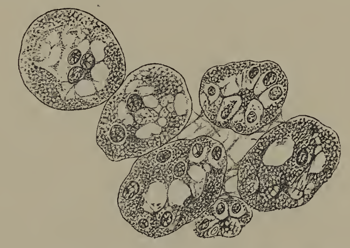


Fig. 17. — Coupe d'un rein normal de lapin dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans un liquide salé congelant à — 0°,40.
Exp. 253 : Imm. 1/15.

représentée que par une série de vacuoles contenant quelques rares granulations. Il est à noter que dans toutes ces préparations où les épithéliums des tubes contournés sont si altérés, les cellules des tubes droits ont, au contraire, conservé leur forme et leur structure normales (voir fig. 17).

Ces conclusions ont été combattues par Policard, qui admet que toutes les solutions de NaCl altèrent plus ou moins la cellule rénale. Il admet l'osmo-nocivité de NaCl, mais il considère que NaCl a une toxicité propre sur l'épithélium rénal *in vitro*. En réalité, nous avons pu facilement réfuter les objections de Policard, car cet auteur n'a jamais opéré avec la solution véritablement isotonique à 1 gr. 25 p. 100; il suffit d'examiner les degrés de concentration

de ces solutions à 1, 2, 5, 7, 8, 10 et 20 p. 100; il en résulte que les expériences de Policard, bien loin de controuver les nôtres, ne font *qu'y apporter une précieuse confirmation.*

Liquide réno-conservateur.
Technique *in vitro*.

Nous avons appelé liquide réno-conservateur, celui dans lequel un morceau de rein de lapin ou de cobaye laissé un temps déterminé (un quart d'heure, une demi-heure) ne présente aucune altération structurale.

On nous a objecté que le terme était impropre (Carrion et Hallion, Policard) et qu'on ne pouvait affirmer qu'un tissu déterminé, avait son aspect normal, puisqu'il était impossible de connaître cet aspect.

Nous avons répondu à cette objection que, d'après de très nombreuses coupes de reins que nous pratiquons depuis plusieurs années, l'aspect que nous considérons comme normal, celui qui a été décrit comme tel par les auteurs compétents, est justement celui que nous observons dans les pièces traitées par le liquide réno-conservateur. Il serait donc absolument irrationnel de considérer cet aspect comme pathologique.

Prenons deux morceaux de rein, l'un est fixé et inclus immédiatement, l'autre est passé par la solution réno-conservatrice avant d'être fixé. Or, ces deux morceaux ont le même aspect histologique; c'est donc que la solution n'a pas modifié la structure de la cellule.

Nous avons, de plus, photographié le rein à l'état frais avec Mlle Chevroton et A. Mayer, sans adjonction de fixateur; or, les figures que nous avons eues sont identiques à celles que nous avons obtenues dans les coupes résultant de nos expériences *in vitro*.

L'obtention d'un liquide réno-conservateur nous a permis d'étudier l'action *in vitro* d'une série de substances toxiques; cette nouvelle méthode, un peu délicate il est vrai, nous a conduit cependant à des résultats fort intéressants et nouveaux, notamment en

ce qui *concerne les propriétés néphrotoxiques de certains sérums*, l'action des *toxines microbiennes sur les reins*, etc. (Voir plus haut).

I. — Lésions du rein produites par injections d'acides gras, de savon et d'éther (84). Lésions par inanition.

Nous avons, avec A. Mayer et Schaeffer, examiné les modifications histologiques du rein provoquées par les injections d'acides gras saturés (propionique, butyrique, valérianique, caproïque, caprylique, stéarique, palmitique), et d'un acide non saturé, l'acide oléique, ainsi que les savons de soude et les éthers éthyliques de certains de ces acides.

D'une façon générale, les injections répétées d'acides gras (6 à 10 injections) produisent des lésions cantonnées au niveau des tubes contournés et réparties par îlots. Ces altérations sont caractérisées par les trois degrés de cytolyse protoplasmique. Nous n'avons eu que très rarement de la dégénérescence graisseuse des tubes contournés, mais en revanche, on constate très souvent de la périartérite et quelquefois un peu de glomérulite.

En comparant ces lésions avec celles que donnent d'autres acides comme les acides chlorhydrique, acétique, lactique, succinique, on voit qu'elles sont tout à fait semblables. Il s'agit donc là de lésions qui sont toujours les témoins d'une intoxication acide rapide. Nous avons recherché si, dans certains états que l'on sait être accompagnés d'intoxication acide, on retrouve des lésions analogues. Parmi ces états, nous signalerons plus particulièrement l'*inanition*, qui provoque, comme on sait, une perte de poids considérable avec production d'urine acide chez le lapin.

Nous avons retrouvé des lésions tout à fait analogues chez des animaux mis à la diète absolue pendant six à sept jours et ayant perdu jusqu'à un tiers de leur poids.

Les injections intra-péritonéales répétées de savon de soude de ces acides gras ne donnent qu'exceptionnellement de la cytolyse, mais de la périartérite et de la sclérose par placards, ainsi que des

lésions congestives. Parfois, on ne retrouve aucune lésion.

Les injections des éthers éthyliques, de ces acides gras provoquent une cytolyse analogue, mais moins marqué ; très souvent, on ne trouve aucune lésion.

Ces constatations présentent un *triple intérêt.*

En premier lieu, elles nous expliquent le mécanisme de certaines auto-intoxications et leur pouvoir lésionnel vis-à-vis du rein.

En second lieu, elles nous montrent le rôle de l'inanition dans l'éclosion des troubles rénaux.

Enfin, les lésions constatées sont entièrement à rapprocher de celles que l'on observe chez les animaux producteurs de cytotoxines. En effet, on sait que lorsqu'on injecte des organes broyés dans le péritoine, il se produit une autolyse aseptique et, d'autre part, que parmi les produits d'autolyse, les acides gras sont des plus fréquents, particulièrement pour le foie. Une partie des lésions qui apparaissent chez les animaux producteurs des cytotoxines est probablement due à ces acides.

J. — Lésions du rein à la suite d'injections, des acides butyriques, oxybutyriques α et β (120).

Ces acides produisent des lésions différentes chez le lapin et chez le chat.

Chez le lapin, l'acide butyrique à dose suffisante et répétée provoque des lésions du rein (cytolyse du 2e degré) ; au contraire, les acides oxybutyriques α et β ne déterminent aucune lésion rénale.

Chez le chat, l'acide butyrique comme les acides oxybutyriques α et β ne provoquent aucune altération du rein.

K. — Lésions expérimentales par le blanc d'œuf (102, 103).

Nous diviserons nos expériences en deux classes, suivant que l'animal d'expériences est le chien ou le lapin.

Expériences sur le lapin. — Nous avons, avec Castaigne et avec Chiray, pratiqué à des lapins, reconnus non albuminuriques avant

l'expérience, des injections intraveineuses et sous-cutanées d'ovalbumine. Les expériences ont été faites surtout dans le but d'établir la physiologie pathologique de certaines albuminuries dites digestives et d'établir un nouveau mode d'examen des fonctions rénales.

Nous n'étudierons ici que les résultats expérimentaux.

Injections intraveineuses d'ovalbumine. — Une sonde introduite dans la vessie de l'animal permet de recueillir les urines de façon fractionnée avant et après l'injection.

Lorsque le lapin ne reçoit qu'une seule injection et est sacrifié immédiatement après, on note d'une part l'existence d'une polyurie abondante aussitôt après l'injection, d'autre part l'apparition de l'albumine de 3 à 10 minutes après, coexistant avec de l'oligurie. L'examen histologique ne permet de déceler que des altérations très légères des tubes contournés, les glomérules sont normaux ; il n'existe pas trace d'infiltration leucocytaire.

Lorsque le lapin reçoit une série d'injections intraveineuses successives et est sacrifié un certain temps après l'injection, les altérations des tubes contournés sont très nettes (deuxième et troisième stades de cytolyse protoplasmique ; îlots de lésions chroniques); de plus, le tissu interstitiel présente de l'infiltration leucocytaire et de la sclérose, mais seulement lorsque les animaux sont sacrifiés plusieurs mois après la dernière injection.

Injections sous-cutanées d'ovalbumine. 1° *Injection unique.* — Nous devons différencier les cas où le lapin est sacrifié précocement (30 heures après) ou tardivement (39 jours après).

Dans le premier cas, on constate des îlots nombreux de cytolyse protoplasmique des deuxième et troisième degrés, le tissu interstitiel est absolument indemne.

Dans le second cas, il existe des lésions tubulaires chroniques sans lésions interstitielles.

2° *Injections multiples.* — Nous avons opéré sur 7 lapins, le nombre des injections pour chaque animal étant de 4 à 7; toujours nous avons retrouvé des altérations typiques de cytolyse protoplasmique des deuxième et troisième degrés, jamais nous n'avons noté *aucune trace d'infiltration leucocytaire.* Ces données vont absolument à l'encontre des résultats obtenus par M. Feuillié. Nous

verrons plus loin quelles déductions on doit tirer de ces faits pour la physiologie pathologique de certaines albuminuries.

Ce que nous tenons à établir ici, c'est la *constance des lésions des*

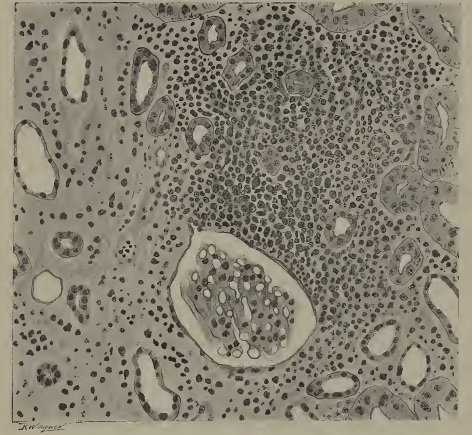


Fig. 18. — Rein d'un chien traité par des injections sous-cutanées de blanc d'œuf à forte dose et sacrifié 24 heures après. — Fixation liq. Van Gehuchten-Sauer. — Infiltration leucocytaire considérable.

tubes contournés à la suite de l'injection du blanc d'œuf. Ces lésions sont surtout marquées lorsque l'animal est sacrifié un certain temps après l'injection (au moins 24 heures); elles sont moins intenses si on tue l'animal immédiatement après l'injection, alors même qu'il

existe déjà de l'albumine dans l'urine; le fait, du reste, n'est pas pour étonner : on le retrouve à la suite d'injections d'autres toxiques.

Expériences sur le chien. — Sous la peau d'un chien nous avons injecté du blanc d'œuf; l'albuminurie était manifeste; nous sacrifions alors l'animal. Les tubes sont contournés présentent des lésions de cytolyse protoplasmique. Mais ce qui domine, c'est l'*infiltration leucocytaire* (voir fig. 18) considérable intertubulaire, périvasculaire et périglomérulaire se formant par îlots isolés. En aucun cas, nous n'avons constaté la présence de ces leucocytes à l'intérieur des tubes contournés, ni leur transformation en cylindres.

IV. — PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU REIN ET THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

Nos recherches de physiologie pathologique concernent l'albuminurie, les **néphrotoxines**, l'**hérédité rénale**, les **effets diurétiques des urines de crise**, les **troubles du métabolisme à la suite de la ligature expérimentale des uretères**, les **effets des ligatures temporaires des veines rénales**, l'**influence des préparations bismuthiques sur le rein.**

1° Physiologie pathologique de l'albuminurie (34, 50, 102, 103).

Le rôle du rein dans la production de l'albuminurie est encore aujourd'hui très discuté. A la suite des expériences que nous avons faites, nous admettons toujours l'existence dans les syndromes albuminuriques d'un *facteur rénal*. Pour nous, l'albuminurie ne pourrait survenir *en dehors d'une lésion du rein*, mais cette lésion peut être *minime* et sous la dépendance de causes multiples (intestinales, hépatiques, gastriques, etc.). Dans les albuminuries fonctionnelles, telles que l'albuminurie orthostatique, les albuminuries intermittentes, etc., toujours le rein se trouverait altéré; mais nous admettons fort bien qu'une cause quelconque, une lésion hépatique par exemple, un trouble gastrique ou humoral, puisse provoquer cette

altération rénale et que le trouble venant à cesser, l'albuminurie elle-même disparaisse par suite de la *restitutio ad integrum* du tissu rénal. Les lésions du rein, lorsqu'elles sont *légères*, sont *réparables* pourvu, tout au moins, que la cause agissante ne fasse pas sentir ses effets pendant trop longtemps ; il se développerait alors des lésions chroniques définitives.

On a proposé récemment pour expliquer la production de l'albuminurie, une théorie ingénieuse qui, si elle était exacte, enlèverait au symptôme une grande partie de sa valeur dans le diagnostic d'une altération rénale ; l'albuminurie ne relèverait pas le plus souvent d'une lésion rénale, mais serait d'ordre leucocytaire. Le docteur Feuillié, dans le but d'apporter une démonstration irréfutable à sa théoric de l'origine leucocytaire des albuminuries a pratiqué trois ordres d'expéricnces : d'une part les injections répétées de sublimé, d'autre part les abcès de fixation suivis de l'injection d'une substance habituellement toxique pour les reins, enfin les injections d'ovalbumine. Le docteur Feuillié ayant apporté des résultats absolument *contraires* à ceux que nous avons publiés antérieurement, nous avons *refait toutes ses expériences en nous conformant minutieusement à sa propre technique*. Nous n'avons pu, *dans aucun cas*, confirmcr les résultats de Feuillié et les constatations auxquelles nous avons abouti sont venus confirmer pleinement la théorie rénale de l'albuminurie.

1° *L'albuminurie à la suite des abcès de fixation.* — En pratiquant chez le chien reconnu non albuminurique de vastes abcès de fixation par l'essence de térébenthine, on provoque une saignée leucocytaire ; si l'albumine était d'ordre leucocytaire on ne devrait pas voir apparaître l'albuminurie chez des chiens ainsi traités et soumis secondairement à l'injection du sublimé. Or, c'est le fait même qui se produit; les abcès aseptiques d'essence de térébenthine ont amené chez le chien l'apparition de l'albuminurie.

2° *L'albuminurie à la suite des injections répétées de sublimé.* — En examinant quotidiennement les urines des animaux soumis à des injections d'une même dose de sublimé, M. Feuillié a vu disparaître l'albuminurie au bout de quelques jours, bien qu'à l'autopsie il existe des lésions rénales.

Nous avons pu nous rendre compte que cette disparition de l'albumine était très inconstante; on la voyait disparaître pendant quelques jours, reparaître ensuite, pour disparaître et reparaître de nouveau.

Nous sommes loin d'admettre que toute lésion rénale s'accompagne d'albuminurie; les néphrites sans albuminurie, notamment les néphrites chroniques sont loin d'être rares, mais ce fait n'apporte aucun argument en faveur de l'origine leucopathique des albuminuries.

3° *L'albuminurie par ovalbumine.* — Nous avons vu que les lésions sont constantes après l'injection de blanc d'œuf et que chaque fois que nous avons retrouvé de l'albuminurie nous avons noté des lésions de cytolyse protoplasmique. En dehors de ces lésions, nous avons parfois constaté un peu de glomérulite. Quant à l'infiltration leucocytaire signalée par M. Feuillié comme constante, nous ne l'avons retrouvée que *chez le chien* et jamais chez le lapin. Comment, dès lors, admettre que cette infiltration leucocytaire puisse expliquer l'albuminurie, puisque chez le lapin où l'albuminurie est massive, elle fait complètement défaut. Nous rejetons donc absolument l'hypothèse qui ferait de l'albuminurie provoquée chez l'homme, sous l'influence d'une dose faible de blanc d'œuf, un signe de débilité leucocytaire.

2° Les néphrotoxines (13, 15, 17, 33, 34, 70).

Nous avons fait une étude très complète des néphrotoxines. Cette question n'avait été qu'ébauchée par Lindemann, Nefedieff, Schultze, Bierry et les résultats obtenus par ces différents auteurs, étaient contradictoires.

Nos expériences ont été conduites de la façon suivante :

Nous avons étudié tout d'abord la *toxicité du parenchyme rénal.*

Nous avons ensuite tâché d'obtenir par injection de ce parenchyme à l'animal, c'est-à-dire *artificiellement*, un sérum *néphrotoxique.*

Nous avons recherché si ces néphrotoxines peuvent prendre naissance *d'elles-mêmes* dans l'organisme, si un rein malade secrète des néphrotoxines.

Toxicité de l'émulsion rénale (13, 15, 33).

Nous avons étudié :

1° *La résorption du parenchyme rénal.* — Le rein peut être introduit dans l'organisme de deux façons :

a) Il est introduit tel quel : on le sectionne en deux portions longitudinalement, et on le fait pénétrer ainsi dans la cavité péritonéale.

b) Il est préalablement broyé pour être injecté.

Nous avons noté les différentes phases de la résorption du parenchyme rénal dans la cavité péritonéale. Celui-ci est attaqué par les macrophages qui, peu à peu, phagocytent l'élément protoplasmique du tube, laissant sa carcasse fibreuse intacte.

2° *Les effets de cette résorption.* — La toxicité a été étudiée dans trois cas différents :

a) Toxicité du rein d'un animal d'*une* espèce injecté à un animal d'une *autre* espèce.

b) Toxicité du rein d'un animal d'*une espèce* injecté à un animal de *même* espèce ;

c) Toxicité pour un animal d'*un de ses propres reins enlevés* par néphrectomie et réinjecté dans *sa propre cavité péritonéale.*

Dans ces trois cas, nous avons décrit les troubles biologiques causés par l'injection et les lésions histologiques constatées (lésions aiguës de cytolyse protoplasmique, lésions chroniques de dilatation ou d'atrophie tubulaire avec production de tissu scléreux).

Nous avons conclu que, dans ces différents cas, il existait des lésions rénales qui se traduisaient cliniquement par des troubles graves conduisant souvent à la mort et des altérations très nettes du tissu rénal (1).

(1) Nous avons indiqué page 68, les réserves qu'il y avait à faire touchant le rôle de l'autolyse aseptique sur certaines lésions rénales.

Les néphrotoxines provoquées artificiellement par l'injection à l'animal de parenchyme rénal (13).

Nous avons pu démontrer, tant par l'étude *in vivo* que par l'étude *in vitro*, que l'injection de parenchyme rénal à un animal pouvait produire trois sortes de néphrotoxine : l'*hétéronéphrotoxine*, l'*isonéphrotoxine*, l'*autonéphrotoxine.*

Étude in vivo. — L'injection à un animal du sérum d'un autre animal traité par des injections intra-péritonéales de parenchyme rénal est toxique pour ce premier animal; il provoque de l'amaigrissement, de l'albuminurie (nullement comparable comme intensité à celle qui survient après l'injection à un animal de sérum normal) et souvent la mort. Les reins de l'animal ainsi traité présentent des altérations histologiques constantes : à type aigu dans le cas de mort rapide, à type chronique dans le cas de survie suffisamment longue.

Etude in vitro. — Le sérum des animaux traités par des injections intra-péritonéales de rein lèse le rein *in vitro*. Pour le constater, nous prenons du sérum normal de lapin et du sérum de lapin traité auparavant par des injections intra-péritonéales de parenchyme rénal. Nous les ramenons au même point cryoscopique $\Delta = -0°,78$. Le sérum normal ne lésait pas le rein, le sérum néphrotoxique l'altérait profondément.

Les néphrotoxines fabriquées spontanément dans l'organisme par le rein malade (9, 33, 34).

Pour résoudre cette question, nous pouvons procéder de deux façons :

1° En cas de *lésion unilatérale d'un rein*, étudier l'état du rein opposé.

Nous avons ainsi montré que la lésion d'un seul rein retentit sur le rein du côté opposé (albuminurie, amaigrissement, mortalité, lésions histologiques du rein) (fig. 19 et 20).

2° Prouver l'existence d'une néphrotoxine *dans le sérum des animaux* atteints de lésion rénale uni- ou bilatérale.

Lésion unilatérale. – L'expérience comprenait trois phases :

1re *Phase.* — Nous prenons deux lapins dont les urines étaient



Fig. 19 et 20. — Preuves expérimentales du retentissement des lésions d'un rein sur l'autre. Tubes contournés du rein d'un lapin dont l'uretère du rein opposé a été lié.

A. *Lésions aiguës* ; il existe sur cette coupe trois tubes à peu près sains et trois tubes présentant des lésions de cytolyse protoplasmique du second degré. — B. *Lésions chroniques* : sclérose très accentuée avec dilatation tubulaire, aplatissement de l'épithélium et disparition de la bordure en brosse.

examinées préalablement et reconnues non albumineuses. Nous prélevions, par ponction du cœur, du sang à ces deux animaux. Le sérum ainsi obtenu était ramené au moyen de 1 à 3 gouttes (par tâtonnements et vérification par la cryoscopie) de la solution saturée de NaCl à $\Delta = -0°,78$. Nous mettions alors en présence de ce sérum du rein de cobaye et du rein de lapin normaux pendant trois quarts d'heure. Ce rein n'était pas altéré (fig. 21).

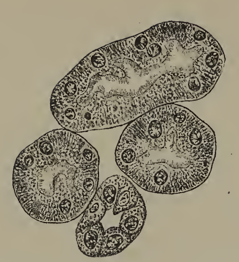


Fig. 21. — Coupe d'un rein normal de cobaye dont les fragments ont séjourné une demi-heure daus du sérum de lapin normal dont le point cryoscopique a été ramené à — 0°,78.

Exp. 363 : Imm. 1/15.



Fig. 22. — Coupe d'un rein normal de cobaye dont les fragments ont séjourné une demi-heure dans du sérum néphrotoxique de lapin traité par des injections de rein de cobaye; le point cryoscopique avait été ramené à — 0°,78.

Exp. 363 : Imm. 1/15.

2e *Phase.* — Les deux lapins étaient opérés aseptiquement, l'un de néphrectomie unilatérale, l'autre de ligature de l'uretère.

3e *Phase.* — Cinq jours après l'opération, on recueillait par ponction du cœur, du sang à ces deux animaux. Le sérum ainsi obtenu était traité absolument de la même façon que plus haut, ramené au même point cryoscopique $\Delta = -0^{\circ},78$. On mettait en présence de ces sérums des morceaux de rein d'un même cobaye et d'un même lapin pendant le même laps de temps, trois quarts d'heure.

Or, le sérum du lapin néphrectomisé laissait le rein intact.

Le sérum du lapin dont l'uretère avait été lié lésait profondément le rein (fig. 22).

Il nous semble que nous étions dès lors en droit de conclure d'une façon définitive que la ligature de l'uretère avait fait acquérir au *sérum du lapin des propriétés néphrotoxiques qu'il ne possédait pas auparavant.*

Lésions unilatérales. — Nous provoquons chez des lapins des néphrites aiguës par injections de diverses substances chimiques. Nous laissons s'écouler un assez long laps de temps après la dernière injection (19 jours, 30 jours); nous recueillons alors du sérum de ces animaux et nous pouvons voir facilement que ce sérum lésait profondément le rein *in vitro*.

3e Hérédité rénale.

La question de l'hérédité est entrée dans ces dernières années dans une voie toute nouvelle, « les éléments solubles, inorganiques ou organiques tendent à jouer, dans le mécanisme des influences des maladies des générateurs sur le développement des rejetons, un rôle de plus en plus important » (Charrin).

Nous avons entrepris de rechercher si, en nous servant de notre technique, il nous serait possible de déceler, chez le fœtus, des lésions fines du tube contourné et de les préciser; et nous nous sommes efforcé de suivre l'évolution de ces lésions après la naissance. M. Charrin avait montré que le placenta était perméable aux cytolysines. Nous sommes arrivé, en nous servant de notre procédé *in vitro*, à démontrer l'existence effective dans le liquide amniotique de la substance néphrotoxique.

PLANCHE VI.



Preuves histologiques de l'hérédité en pathologie rénale.

A. Rein normal de fœtus de cobaye. — B. Rein de jeune lapin dont la mère avait été traitée par des injections d'émulsion rénale pendant qu'elle était pleine ; îlots de lésions de cytolyse protoplasmique du 2e degré. — C. Rein de jeune cobaye dont la mère avait été traitée pendant qu'elle était pleine par des injections d'émulsion rénale, lésions de néphrite chronique.

Etude « in vivo » des lésions transmises congénitalement.

Nos épreuves sont à ce sujet au nombre de 13; nous avons opéré en injectant à la mère (lapine ou cobaye) du sérum néphrotoxique ou du parenchyme rénal. Deux fois nous avons pratiqué soit une néphrectomie, soit une lésion unilatérale du rein; nous avons examiné les rejetons. Nous avons opéré de la même façon pour un dernier cas où il s'agissait d'une lapine traitée un an et demi avant par des injections de ricine; dans ce cas, le toxique avait été, évidemment, complètement éliminé avant que la femelle ne fut couverte, et les lésions retrouvées chez le fœtus ne pouvaient tenir qu'à la néphrite chronique qui s'était développée chez la mère.

Symptômes observés. — Les animaux issus de femelles ainsi traitées sont *malingres*, ne grandissent pas et finissent par mourir de convulsions; l'examen des urines des rejetons dénote de l'albumine.

Examen histologique. — Nous avons étudié d'une part, le rein de fœtus ou de jeunes lapins de deux à trois jours; d'autre part, le rein des jeunes lapins ayant vécu plus longtemps.

Reins des fœtus. — Il existe des lésions de cytolyse très nettes.

Reins de jeunes lapins (25 à 35 jours). — On constate à la fois des lésions aiguës de cytolyse protoplasmique par îlots et d'autre part, des lésions chroniques définitives parcellaires, tubulaires; on note également de la glomérulite, périglomérulite, de la périartérite. (Pl. VI. A. B. C.).

Étude « in vitro » des liquides amniotiques.

Un liquide amniotique de lapin normal n'est pas doué *in vitro* de pouvoir lésionnel sur le rein de cobaye. Un liquide amniotique de lapine traitée par des injections de rein de cobaye, lèse *in vitro* le rein du cobaye (fig. 23 et 24).

Il existe donc dans le liquide amniotique du cobaye, à la suite d'injections intrapéritonéales de rein, une substance nocive pour le rein de l'embryon.

4° Effets diurétiques des urines de crise (294-317).

Nous avons étudié avec Carnot les effets diurétiques des urines de crises spontanées survenant à la suite d'une maladie infectieuse (pneumonie, ictère catarrhal, rhumatisme articulaire aigu), d'une manifestation nerveuse, d'une néphrite, etc.

L'injection intraveineuse ou sous-cutanée de sérum sanguin (prélevé chez des malades au moment même de la crise urinaire) à un lapin, ne nous a pas donné de résultat ; la cause en est peut-être dans la faible quantité de sérum humain injectée à l'animal, afin de ne pas provoquer d'accidents.

Il n'en a pas été de même des urines de crise qui nous ont donné des résultats fort intéressants. Nous avons expérimenté chez le cochon et chez le lapin. Les animaux étaient mis à un régime fixe pendant un long laps de temps afin d'avoir des éliminations urinaires sensiblement constantes. Cette condition expérimentale est indispensable pour avoir des résultats nets; elle est souvent difficile à réaliser, certains animaux présentant toujours des éliminations irrégulières ; ils sont inutilisables dans ces expériences. Nous avons même dans certains cas pu comparer chez le même animal les effets d'une urine provenant d'un malade avant et pendant sa crise. Nous avons vu sous l'influence d'une injection sous-cutanée de 50 à 80 centimètres cubes d'urine de crise, la diurèse monter de 200 à 420 centimètres cubes, l'urée passer de 3,35 à 5,10, les chlorures de 0,65 à 1,50; cette crise provoquée dure 24 heures; cette diurèse par injections d'urines de crises urinaires n'est d'ailleurs pas constante; nous ne l'avons trouvée nettement que 8 fois sur 15 cas.

Cette diurèse aqueuse et minérale ne peut être provoquée ni par la quantité de NaCl, ni par celle d'urée injectée comme nous avons pu nous en rendre compte.

On peut donc admettre l'existence de propriétés diurétiques humorales, expliquant la stimulation du rein; la polyurie critique serait provoquée par des substances diurétiques s'éliminant par le rein.

Depuis notre première communication sur ce sujet, Jean Camus



Fig. 23. — Rein de cobaye ayant séjourné une demi-heure dars le liquide amniotique d'une lapine normale.
Imm. 1/15.

Fig. 24. — Rein de cobaye ayant séjourné une demi-beure dans le liquide amniotique d'une lapine pleine traitée par des injections intra-péritonéales de rein de cobaye.

Imm. 1/15.

et Gournay ont repris notre hypothèse sur la polyurie humorale et incriminé les corps puriques autres que l'acide urique. Des expériences confirmatives sont indispensables relativement à cette hypothèse.

5° Troubles du métabolisme à la suite de la ligature expérimentale des uretères (260).

A la suite de la suppression brusque chez le chien, de l'excrétion urinaire ne permettant une survie que de 2 à 3 jours, l'élévation du taux du sucre protéïdique dans le plasma sanguin est, parallèlement à celle du taux de l'urée, moins rapide et moins intense. Jamais nous n'avons pu observer, chez nos animaux, de chiffres de sucre protéïdique comparables à ceux que nous avons signalés chez les brightiques, chiffres pouvant dépasser trois fois le chiffre du sucre protéidique rencontré chez l'homme normal.

Ceci vient à l'appui de cette idée, que si l'azotémie est le témoin d'une élimination rénale défectueuse, comme l'a montré Widal, l'hyperprotéïdoglycémie est bien le stigmate plasmatique qui révèle un trouble progressivement amené et profond du métabolisme.

6° Effets de ligatures temporaires des veines rénales (150).

Les lésions histologiques du rein et surtout du foie, consécutives à la ligature temporaire simultanée des veines rénales, sont des phénomènes constants, mais plus ou moins accentués. Les altérations hépatiques sont plus intenses que les lésions rénales.

Les accidents et la mort sont des phénomènes inconstants et le déterminisme nous en échappe encore.

7° Influence des préparations bismuthiques sur la sécrétion urinaire et l'état histologique du parenchyme rénal (296).

Les injections de préparations bismuthiques insolubles chez l'animal ne semblent pas provoquer de lésions de néphrite aiguë,

même lorsque ces injections sont faites à fortes doses et lorsque le rein a été antérieurement atteint. Cependant l'existence d'une accentuation passagère de la cylindrurie (cylindres granuleux) chez des animaux en présentant avant l'injection, indique que le rein a été touché.

D'une façon générale, le chien ne semble pas présenter de *lésions rénales marquées* à la suite d'injections même répétées de bismuth. De même, les modifications du fonctionnement rénal (volume, azotémie, chlorures) sont peu marquées.

V. — PERFUSION RÉNALE (235-236-238-239-241-269).

Nous avons, avec P. Carnot et P. Gérard, fait de longues recherches expérimentales concernant la perfusion rénale.

Nous avons tout d'abord cherché à établir une technique personnelle, mettant le plus possible à l'abri des nombreuses causes d'erreurs auxquelles s'étaient heurtés les expérimentateurs qui avaient jusqu'ici tenté cette opération (fig. 25).

Nous avons ensuite étudié, grâce à cette technique, le rôle du système nerveux dans la sécrétion urinaire, et l'influence des divers facteurs sur la sécrétion urinaire.

Nous avons alors abordé l'étude expérimentale des diurétiques.

Technique de perfusion rénale (235).

Nous perfusons sur le chien vivant, le rein restant en place. Les seuls traumatismes (non négligeables, il est vrai) sont la pose des canules dans l'artère, la veine et l'uretère. C'est l'introduction dans l'artère rénale qui lèse le plus le plexus rénal; l'introduction de la canule dans l'uretère produit presque toujours des phénomènes d'inhibition qui finissent par céder plus ou moins rapidement.

Notre liquide de perfusion est du sang de chien citraté à 4 p. 1.000; autant que possible nous perfusons avec le propre sang

du chien. Mais il nous faut, le plus souvent, ajouter le sang d'un autre chien; au cours de la perfusion, nous oxygénons le sang sorti de la veine rénale à l'aide d'un appareil, composé de deux flacons reliés l'un à l'autre et mis en communication avec un manomètre à mercure. On fait passer sans arrêt le liquide de perfusion à une température de 39°, sous une pression déterminée (18 à 20 centimètres de Hg).

Nous ne faisons pas durer la perfusion plus de deux heures.

Nous commençons toujours l'opération en mettant la canule dans l'artère afin de ne jamais produire de surpression.

L'urine recueillie est claire, limpide; il ne s'agit donc pas d'une simple filtration, mais d'une sécrétion.

Nous pouvons examiner le liquide perfusant (sang) et le liquide perfusé (urines) à différents points de vue (sucre, urée, chlorures).

Nous pratiquons enfin un examen histologique du rein après la perfusion.

D'après cette technique, tout en évitant une série de causes d'erreurs, nous ne prétendons pas obtenir une sécrétion absolument normale, mais nous nous en rapprochons beaucoup.

Influence de l'état du parenchyme rénal.

Nous avons étudié les différences entre le rein perfusé chez l'animal à rein normal et chez l'animal présentant de la néphrite chronique.

Influence du système nerveux sur la sécrétion rénale (238).

Grâce à notre technique de perfusion, nous avons pu aborder ce problème d'une façon assez différente de celle employée jusqu'ici par les expérimentateurs.

Pour supprimer l'action du système nerveux, nous tuons l'animal par section du bulbe, au cours de la perfusion, sans modifier le régime circulatoire de celle-ci. Il se produit alors aussitôt après la mort une augmentation immédiate du rendement, non seulement de l'eau, mais encore des substances dissoutes. Cette augmentation

de rendement nous paraît démontrer l'existence de nerfs fréno-sécréteurs du rein.

Nous avons parfois modifié les conditions expérimentales, soit en saignant lentement le chien, soit en sectionnant d'abord les 2 pneumogastriques, puis en sectionnant ensuite le bulbe.

De certaines conditions influant la perfusion rénale.

Nous avons étudié : 1° l'influence de la composition du liquide perfusé; la perfusion avec du sérum physiologique, du liquide de



Fig. 25. — Dispositif expérimental pour la perfusion du rein.

Ringer Locke est défectueuse; les cellules rénales sont modifiées, tous les corps passent à travers la cellule rénale comme à travers un papier filtre. La perfusion avec du sang diluée, utilisée par Gabriels, doit également être rejetée. Seule, la perfusion avec du sang pur citraté, avec adjonction ou non d'urée, de NaCl, de glucose donne des résultats acceptables.

2° L'influence de la pression et de la température du liquide perfusé.

3° Nous avons pu enfin perfuser les 2 reins séparément chez le même animal et comparer les 2 sécrétions; les différences sont peu marquées d'un rein à l'autre.

Rôle de la tension et de la viscosité sur le débit sanguin, sur la diurèse et la tension intra-uretérale (216).

Les augmentations de pression artérielle sont accompagnées d'augmentations correspondantes du débit veineux.

Les augmentations de pression artérielle sont suivies d'une augmentation correspondante du débit urinaire.

Les augmentations de pression artérielle sont suivies d'une augmentation de tension intra-urétérale.

Sécrétion de l'urée, de chlorure de sodium et du glucose au cours des perfusions rénales (236-239-269)

A. — Lorsqu'on perfuse un sang normal sans addition d'aucune substance, l'urée, le NaCl et le glucose restant dans le sang au taux où ils existaient au moment de son recueil, on obtient les résultats suivants :

a) L'urée subit toujours une concentration dans l'urine.

b) Le NaCl est toujours dans l'urine à un taux inférieur à celui où il se trouve dans le sang.

c) Pour le glucose, par suite de la glycolyse qui se produit dans le sang, le chiffre de la 2ᵉ perfusion ne peut être comparé de façon absolue à celui de la première.

Dans la très grande majorité des cas, la concentration dans l'urine a été moins forte que dans le sang.

B. — Lorsqu'on perfuse avec du sang additionné d'urée, de glucose, ou de NaCl, on obtient les résultats suivants :

Sang uréifié. — L'urée est toujours beaucoup plus concentrée dans l'urine que dans le sang.

Sang glucosé. — La concentration du glucose est souvent plus élevée dans l'urine que dans le sang, mais le fait n'est pas constant.

On peut conclure de ces recherches que l'urée subit une concentration, les chlorures une déconcentration, le glucose le plus souvent une déconcentration, parfois une concentration; ce dernier cas semble se rencontrer surtout lorsque le sang a été chargé en glucose.

Il se fait donc au niveau du rein pendant la perfusion un véritable acte sécrétoire.

La technique de la perfusion rénale appliquée à l'étude des diurétiques.

Nous avons étudié l'action de différentes diurétiques : allylthéobromine, caféine, chlorure de potassium, lactose, extrait hypophysaire, digitale.

On peut isoler circulatoirement le rein du reste de l'organisme cérébral auquel il n'est relié que par son système nerveux. En introduisant le diurétique tantôt dans la circulation générale, tantôt dans le liquide de perfusion, on peut dissocier son action indirecte par voie nerveuse et son action directe sur le rein.

II. — LE FOIE

La même idée directrice qui nous avait guidé dans l'étude des maladies du rein, a conduit nos recherches en ce qui concerne les *affections hépatiques*.

Nous avons cherché tout d'abord, afin d'établir nos expériences sur des bases solides, à obtenir comme pour le rein, une *technique aussi parfaite* que possible qui nous permit d'obtenir la cellule *hépatique normale*. Nous avons été très étonnés alors de nous apercevoir, que ce que la plupart des auteurs décrivaient comme cellule hépatique normale était une *cellule hépatique profondément altérée*.

Nous avons cherché à établir l'aspect normal de cette cellule, à en donner une description la plus complète possible, à en chercher les modifications physiologiques, afin de ne pas mettre sur le compte de la pathologie, ce qui n'était qu'une variation fonctionnelle.

Nous avons été ainsi amenés à étudier très complètement les mitochondries de la cellule hépatique. Nous avons noté chez un grand nombre d'animaux leur permanence dans des états variés (jeûne, gavage, etc.), leur composition, leur quantité, leur forme.

Nous avons ensuite cherché à provoquer des altérations expérimentales de cette cellule hépatique, à en établir l'*histo-pathologie fine* complètement inconnue jusque là; nous avons expérimenté, afin de nous rapprocher le plus possible de ce qui se passe normalement et pathologiquement dans l'organisme, avec des *corps organiques qui se produisent justement au cours du métabolisme* normal ou pathologique; nous avons cherché ainsi à déceler les *lésions du début* de la cellule hépatique.

Nous avons ensuite opéré avec des corps doués d'une toxicité

beaucoup plus forte sur la cellule hépatique (poisons minéraux) et nous avons obtenu ainsi des altérations beaucoup plus intenses.

Enfin nous avons recherché les modifications du foie à la suite de l'intoxication éthérée et chloroformique.

Nous avons enfin étudié parallèlement les *modifications de structure de la cellule hépatique et la composition du tissu en lipoïdes*. Nous sommes ainsi arrivés à établir un véritable parallélisme entre la constitution chimique du tissu et son aspect histologique.

Toute cette étude d'ensemble de la mitochondrie hépatique, à la fois physiologique, chimique, histologique, a été basée sur un très grand nombre d'expériences portant sur plusieurs milliers d'animaux très variés, et a été faite pendant cinq ans, en étroite collaboration avec A. Mayer et G. Schaeffer.

Nous signalerons, d'autre part, les travaux sur la formation du foie gras au cours du gavage de l'oie avec Terroine, sur le foie parathyroprivé avec L. Morel, et des recherches pratiquées avec H. Bierry sur les rapports entre le foie et la teneur du sang en sucre protéidique.

1. — LA CELLULE HÉPATIQUE NORMALE

État clair de la cellule hépatique (87, 88, 95, 98, 99, 154).

Un très grand nombre d'auteurs considèrent l'état clair de la cellule hépatique comme l'*état normal*. Ils décrivent cependant à côté des cellules claires quelques cellules sombres à contour irrégulier en bien moins grand nombre.

Or, à notre avis, la cellule hépatique claire est due à *un artifice de préparation*; elle résulte d'une fixation défectueuse et toute étude anatomo-pathologique du foie basée sur l'état clair, est forcément *incomplète*, puisqu'une partie constituante importante de la cellule, et qui subit comme nous le verrons des modifications considérables, sous l'influence des agents lésionnels, a complètement disparu du fait de l'insuffisance de la fixation (voir fig. 25 et 26).

Nous devons ajouter, qu'une série d'histologistes, partisans convaincus de l'état clair, ont admis actuellement le bien-fondé de notre description, en reconnaissant l'état granuleux comme l'état normal de la cellule hépatique.

État granuleux de la cellule hépatique normale.

Technique. — Nous avons minutieusement indiqué la technique qu'il fallait suivre : liquide J. de Laguesse comme fixateur — coloration de Galeotti. Cette méthode de fixation et de coloration n'est pas exclusive. Regaud et ses élèves notamment ont indiqué d'autres méthodes basées surtout sur la chromatisation prolongée et le laquage ferrique; mais ces méthodes exigent des manipulations très longues et des durées de fixation très prolongées.



Fig. 26. — Cellule hépatique en état clair. Obj. Imm. Zeiss 1.5-1.30. Ocul. comp. 12.

Description. — La cellule hépatique apparaît sur les coupes comme bourrée de granulations qui remplissent toutes les cellules (fig. 27). Considérées à un faible grossissement, toutes les cellules hépatiques semblent constituées par un noyau clair coloré en vert présentant une granulation rouge volumineuse et un corps protoplasmique formé de granulations rouges d'égales dimensions, nettement distinctes les unes des autres (voir fig. 28).

A un fort grossissement (voir fig. 28 et 30 et pl. VII, fig. 1 et 2), le noyau apparaît comme constitué par une membrane périphérique verte, un fin réseau à larges mailles présentant des granulations vertes irrégulières et un gros nucléole fuchsinophile coloré en rouge intense; le protoplasma est formé par un fin réseau coloré en vert avec de fines granulations vertes aux points nodaux ; enfin disséminées irrégulièrement dans tout le corps de la cellule

existent de nombreuses granulations rouges d'égale dimension et à contours nets et tranchants sur le reste du réseau.

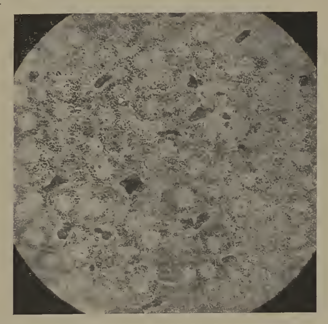


Fig. 27. — Cellule hépatique normale de lapin (cliché photographique.

Dans certaines cellules, les granulations sont plus nombreuses et surtout prennent un aspect *en bâtonnets* (fig. 29); mais la structure en

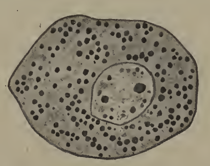


Fig. 28. — Cellule hépatique normale en état granuleux. Obj. Imm. Zeiss. 1.5-1.3. Ocul. comp. 12.

bâtonnet n'est pas exclusive, puisqu'à côté de ceux-ci, dans la même cellule, se trouvent des granulations.

Cette structure granuleuse de la cellule hépatique avait été du reste merveilleusement décrite par Almann, mais elle avait passé complètement inaperçue de la plupart des histologistes.

Nous avons avec A. Mayer et Schaeffer pendant cinq ans, en expérimentant sur de nombreux animaux tenté de faire une étude d'ensemble des mitochondries du foie. Nous avons montré leur

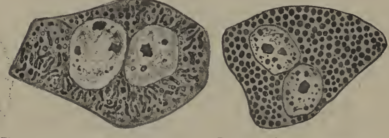


Fig. 29. — Cellule hépatique en état granuleux et bâtonnets.

Fig. 30. — Cellule hépatique en état granuleux.

permanence dans la série animale, établi leur composition chimique, recherché leurs variations physiologiques et pathologiques au double point de vue histologique et chimique.

ÉTUDE DES MITOCHONDRIES DE LA CELLULE HÉPATIQUE (87, 88, 95, 98, 99, 100, 127, 128, 148, 149, 154).

A. — Permanence des mitochondries dans le protoplasma de la cellule hépatique.

1° *On retrouve ces formations chez tous les animaux que nous avons étudiés*, avec simplement des différences d'aspect.

Chez les mammifères : on les retrouve chez le cobaye, le lapin, le chien; chez l'homme, nous avons pu les étudier sur des pièces prélevées sur un supplicié et chez des malades en utilisant la technique de Tuffier et Mauté.

Chez les oiseaux, nous les avons observées sur le pigeon et l'oie.

Chez les hibernants, nous les avons notées chez la chauve-souris et la marmotte.

Chez les poïkilothermes, nous les avons retrouvées soit sous forme de granulations, soit sous forme de filaments dans le foie de la grenouille, de la tortue et dans l'hépato-pancréas de la carpe, du brochet, de la truite, de l'anguille, de la torpille, de la murène, du homard.

2° Ces granulations *ne sont point une formation passagère représentant une matière de réserve*, comme le glycogène, par exemple, *mais bien un élément fondamental, toujours présent dans la cellule.*

Hibernants et poïkilothermes. — Chez les hibernants comme la marmotte, c'est même au moment où la graisse est à son minimum, un mois environ après le réveil, que nous avons trouvé les granulations les plus abondantes et les plus volumineuses.

Oiseaux et mammifères : *Jeûne absolu.* — Les granulations subsistent; même elles sont nombreuses et plus volumineuses qu'à l'état normal au cours de l'inanition sans eau.

a) *Alimentation forcée* : gavage. — Nous avons montré, que chez les oiseaux jeunes, l'alimentation forcée a pour effet la mise en réserve au bout d'un certain temps et après surcharge de l'organisme entier, de graisses dans le foie. Le phénomène est particulièrement net sur l'oie.

Le cytoplasma réduit à une mince bande, continue à être rempli de granulations fuchsinophiles bien différenciées.

Suralimentation. — Repas riches soit en graisse soit en hydrates de carbone; les mitochondries persistent sans modification.

Régimes variés. — a) *Ingestion de graisses neutres* (trioléine, tributyrine, huiles de lin, de ricin, de colza à la dose de 20 centimètres cubes). — Les cellules sont bourrées de gouttelettes de graisse ou de vacuoles; les mitochondries apparaissent normales.

b) *Ingestion forcée de lécithine.* — Les mitochondries ne varient pas.

c) *Surcharge du foie en glycogène.* — Aspect normal des mitochondries.

Diminution ou disparition du glycogène (Jeûne, injection d'adré-

naline, injection de strychnine, injection de chlorhydrate de pilocarpine dans les veines mésentériques). — Aspect normal des granulations.

B. — Composition des mitochondries.

Propriétés physiques. — a. *Solubilité.* — Les granulations sont très solubles dans les alcools éthylique, méthylique, moins dans les alcools supérieurs (caprylique, heptylique, octylique). Elles sont solubles dans l'éther ordinaire et l'éther acétique, dans le chloroforme, le tétrachlorure de carbone ; solubles dans la pyridine à l'état frais ; elles sont peu solubles dans le sulfate de carbone et la benzine, insolubles dans l'éther de pétrole, les aldéhydes (formique, éthylique, propylique, valérique); insolubles dans les cétones (acétone, méthyléthyl, méthylbutyl, méthylpropyl, méthylnonylcétones, éthylbutyl, éthylpropyl, dipropylcétones).

b) *Précipitabilité.* — Après l'action des sels de métaux lourds, notamment des sels de mercure, les granulations deviennent partiellement insolubles dans l'alcool, l'éther, le chloroforme. Mais l'insolubilité est beaucoup moins nette qu'après l'action du formol ou de l'acétone. Dans ce dernier cas, les granulations sont très peu solubles dans l'alcool et se gonflent seulement par passage dans le chloroforme.

Le seul examen de ces propriétés physiques montre qu'elles se rapprochent, et beaucoup, de celles de certains lipoïdes (particulièrement les phosphatides).

Mais l'idée que les mitochondries de la cellule hépatique sont constituées, au moins pour une part, par des composés d'acides gras non saturés se trouve singulièrement renforcé par l'étude de leur réaction aux agents oxydants, à l'iode et au brome.

Propriétés chimiques. — a) *Action des agents oxydants.* — L'action est variable suivant les agents adoptés, suivant leur concentration, suivant la durée de leur action; d'une façon générale, les agents oxydants rendent les mitochondries insolubles dans l'alcool. Une suroxydation a pour effet de rendre les granulations solubles dans l'alcool.

b) *Action de l'iode* (*liquide de Gram, liquide de Hübl*) *et du brome.* — Les mitochrondries sont capables de fixer l'iode et le brome.

Les lipoïdes du foie contiennent des acides gras à liaison éthylénique; les réactifs oxydants provoqueront la formation des oxyacides; or, les oxyacides peu solubles sur l'alcool à froid prennent directement les colorations dites mitochondriales (Fauré-Fremiet).

Réaction aux mélanges chromo-osmiques. — Lorsqu'on fait agir sur le tissu hépatique un fixateur chromo-osmique, il se produit d'abord deux phénomènes : 1° une *hydrolyse partielle* des lipoïdes du tissu, avec mise en liberté d'acides gras non saturés; 2° une *oxydation très intense* d'une partie des acides gras à liaison éthylénique qui s'y trouvent contenus. Il en résulte une troisième action : *insolubilisation* d'une partie des lipoïdes.

Tout se passe donc comme si ces mitochondries représentaient au moins pour une part, les phosphatides à acides gras non saturés de la cellule hépatique.

Coloration des granulations. — *A l'état frais*, les granulations se colorent à peine par le scarlach, le neutrarloth, la pyronine, le Brillantcresylblau; elles se colorent par le violet de gentiane; elles se colorent plus fortement que le protoplasma par le Krystallviolet; elles prennent bien les couleurs picriquées (fuschine); elles se colorent, mais faiblement, par l'orange G. et le violet de dahlia.

Après action des métaux oxydants, elles prennent les colorants particuliers des mitochondries; elles prennent, de plus, un grand nombre de matières colorantes, à condition de les employer en solution alcoolique à chaud.

La colorabilité des mitochondries après action des agents oxydants ou des mélanges chromo-osmiques s'explique, si l'on admet qu'elles contiennent des acides gras non saturés.

Nous pouvons conclure que les mitochondries de la cellule hépatique sont la traduction morphologique de constituants permanents de cette cellule qui ne seraient autres que des lipoïdes phosphorés.

C. — Constitution du tissu hépatique et quantité de mitochondries mises en évidence par les méthodes histologiques.

Par la fixation, l'insolubilisation par les fixateurs chromo-osmiques n'est que *partielle*; de plus, elle est *variable*. L'analyse histologique par les méthodes actuelles ne pourra donc nous renseigner d'une manière *rigoureuse* sur les quantités et les variations de quantités des constituants cellulaires que représentent les mitochondries. Cependant les renseignements donnés concordent assez bien avec les résultats de l'analyse chimique; mais ils sont entachés d'une assez grande imprécision.

D. — Morphologie de la cellule hépatique à l'état frais et après l'action de différents fixateurs.

Les liquides fixateurs permettent de mettre en évidence, dans la cellule hépatique, les granulations dont nous avons étudié plus haut la composition, et dont nous avons montré la nature lipoïde. Nous indiquent-ils d'une façon assez précise la forme que ces granulations affectent dans la cellule?

1° Les mitochondries existent-elles à l'*état frais*, c'est-à-dire sans fixation, ni coloration?

Nous avons utilisé d'une part des coupes de foie de lapin faites par congélation, d'autre part des pièces préparées par dissociation, décalque, frottis ou écrasement. Nous avons pratiqué soit l'examen sur fond noir (ultra-microscope), soit l'examen à un très fort grossissement avec un fort éclairage et en diaphragmant beaucoup.

Il semble bien qu'examinées à l'état frais, les cellules hépatiques laissent voir des granulations qu'on pourrait identifier avec celles que montrent les fixateurs. Mais il faut remarquer que l'on se trouve avec les méthodes d'examen que nous venons d'employer précisément dans les conditions de milieu propres à amener la précipitation des complexes de protéiques et de lipoïdes : refroidissement brusque, acidification spontanée du foie suivant instan-

tanément la mort. Du fait qu'on voit donc des granulations à l'état frais, on ne saurait en toute rigueur conclure qu'elles existaient à l'état vivant. Peut-on tirer des conclusions plus sûres de l'étude des pièces fixées?

2° *Aspect des granulations dans les cellules fixées.*

a) La température du fixateur : les pièces fixées par le liquide de Laguesse à 0° montrent des granulations plus grosses que celles fixées dans le même liquide à 40 degrés.

b) Nous avons fait pénétrer le liquide fixateur dans le foie resté en place sur l'animal vivant (veine porte), en ayant soin de prélever auparavant un fragment de foie comme témoin.

De plus, nous faisons passer les pièces par des fixateurs différents; les uns dissolvent les lipoïdes (alcool, chloroforme, liquide de Van Gehuchten), les autres ne dissolvent pas les lipoïdes (acide picrique) ou même les précipitent faiblement (formol, liquide de Bouin); les troisièmes précipitent fortement certains lipoïdes (cétones), les quatrièmes les précipitent et les modifient profondément (acide osmique, perchromique; liquide J. de Laguesse).

Les figures obtenues diffèrent totalement suivant le liquide employé.

a) Sans oxydant : la colorabilité par la fuchsine est faible ou nulle.

b) L'*aspect du protoplasma* diffère suivant le liquide employé : le fond cellulaire est très finement granuleux ou même apparemment homogène avec l'alcool; finement granuleux, parfois presque homogène avec l'acide osmique; granuleux, mais plus grossièrement, avec l'acide picrique; grossièrement granuleux avec l'acide chromique, grumeleux et filamenteux avec le formol.

c) Les *granulations fuchsinophiles* : après l'alcool, elles disparaissent. Elles sont très nettes, mais inégales, avec l'acide osmique; nettes et arrondies après les mélanges chromo-osmiques. Après l'acide picrique, on voit des granulations arrondies, mais très inégales; le protoplasma tout entier est granuleux; après le formol, elles sont filamenteuses, les granulations isolées sont rares; après l'action des cétones et de l'acide perchromique, le protoplasma apparaît comme une masse homogène, uniformément teintée par la fuchsine.

Ainsi la substance qui, après chromisation, se colore par la fuchsine, disparaît dans les dissolvants des corps gras. Et lorsqu'on emploie les fixateurs qui la conservent ou la précipitent, on voit que cette substance, ou bien : 1° peut apparaître sous forme de granulations (fixateur chromo-osmique), ou bien 2° imprégner les granulations (acide picrique) ou les filaments protoplasmiques (formol) ou bien même 3° imprégner tout le fond protoplasmique (cétones et acide perchromique).

De ces trois cas, lequel correspond à « l'état normal »? La substance colorable par la fuchsine est-elle réellement, à l'état vivant, ramassée en gouttelettes, ou imprègne-t-elle tout le protoplasma? Nos expériences montrent que le doute est permis.

En tous cas, ces expériences montrent qu'il y a un chondriome hépatique, mais que la forme des mitochondries dépend étroitement des fixateurs employés. On ne saurait donc tirer de l'examen morphologique des pièces fixées et des variations de forme des granulations que des inductions qu'on ne devra accepter qu'avec une grande prudence.

II. — LA CELLULE HÉPATIQUE PATHOLOGIQUE

Altérations cadavériques (88, 99).

Nous avons étudié ces altérations chez l'animal et l'homme.

Chez l'animal. — Nous avons prélevé des cubes de foie de quart d'heure en quart d'heure, puis d'heure en heure. Les altérations débutent *assez précocement;* cependant il existe d'assez grandes variations individuelles tenant sans doute à des facteurs différents (température, infection, etc.); nous avons vu débuter les altérations un quart d'heure après la mort et nous avons pu les suivre dans leurs différentes étapes. Il existe trois types d'altérations : *type de condensation* (aspect grenu du protoplasma dû à la fusion des granulations fuchsinophiles, coloration violet pâle de la cellule), *aspect clair* avec disparition des granulations, *aspect vésicu-*

leux : la cellule apparaît trouée comme un écumoir. Le premier type est le plus fréquemment rencontré.

La cadavérisation ne lèse pas uniformément le foie du moins au début; nous n'avons trouvé aucune systématisation dans le siège exact des îlots altérés.

Chez l'homme. — On doit admettre qu'*un cube de foie prélevé à l'autopsie faite dans le temps légal* (vingt-quatre heures) est impropre à l'étude des lésions cellulaires fines du foie. Les cellules se présentent sous deux aspects :

1er *Type. Condensation du protoplasma.* — La cellule apparaît comme uniformément grenue; c'est l'aspect sous lequel on décrit la cellule hépatique dans les coupes *de foie* dit *normal*. Or, cet aspect n'est pas celui de la cellule normale; nous pouvons l'affirmer pour deux raisons : la première, c'est qu'en prélevant par ponction du foie (méthode Tuffier-Mauté) chez l'homme pendant la vie un cylindre hépatique, on constate une structure très différente; la seconde, c'est qu'on voit, chez l'animal, se constituer cet aspect particulier du protoplasma, au cours de la cadavérisation.

2e *Type. Vésiculation.* — Beaucoup plus rare.

Nous tenons cependant à faire ici deux remarques :

La première, c'est que le processus de cadavérisation peut amener la *formation de graisse dans un foie* qui, au moment de la mort, en contenait beaucoup moins; ces faits avaient du reste été signalés par Launoy au cours de ses études sur l'autolyse aseptique du foie. Nous avons pu les retrouver sur le cadavre. On ne pourra donc pas, en présence d'une certaine quantité de graisse dans le foie recueilli à l'autopsie, certifier que *cette graisse existait en aussi grande abondance au moment même de la mort.*

La seconde remarque consiste dans ce fait qu'une cellule hépatique profondément altérée pathologiquement (type d'homogénéïsation du 3e degré) résiste beaucoup mieux à la cadavérisation. C'est ce qui nous explique que seul ce type de lésion cellulaire n'avait pas passé inaperçu des anciens anatomo-pathologistes.

Lésions expérimentales de la cellule hépatique (99-101).

Nous avons décrit deux grands types d'altération cellulaire laissant de côté les dégénérescences amyloïde, pigmentaire. Quant au glycogène, nous sommes persuadés, contrairement à beaucoup d'histologistes, que les diverses techniques que nous possédons, sont *toutes* à l'heure actuelle incapables de nous révéler la totalité du glycogène renfermé dans la cellule, et que les méthodes plus ou moins compliquées qui ont été jusqu'ici proposées ne nous donnent qu'une minime partie du glycogène intracellulaire.

Le premier type est le type de *cytolyse protoplasmique* (fig. 31 et 32) comprenant trois stades caractérisés par la disparition progressive des granulations et l'augmentation de volume également progressive des cellules (Voir fig. 3, 4. 5, pl. VII).

Le deuxième type est le type d'*homogénéisation* du protoplasma ; il est caractérisé par la fusion progressive des granulations en une masse amorphe et une atrophie également progressive de la cellule (Voir fig. 6, 7, 8, pl. VII).

Dans aucun de ces deux types, il ne semble exister de localisation élective au niveau du lobule (région portale, sus-hépatique, partie moyenne du lobule).

Jamais dans les nombreuses expériences que nous avons faites, nous n'avons pu noter de lésions spécifiques de tel ou tel agent, de tel ou tel toxique.

Réaction du foie à diverses subtances organiques (100) pouvant se produire dans l'organisme au cours du métabolisme normal ou pathologique.

Le rôle que joue le foie dans les processus du métabolisme et de résistance aux intoxications étant considérable, nous avons recherché l'influence que pouvaient avoir sur cet organe des corps chimiques organiques se produisant au cours du métabolisme normal ou pathologique. Nous insistons sur ce point, car les lésions hépa-

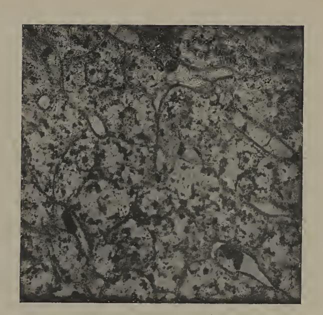


Fig. 31. — Cellule hépatique, 2e stade de cytolyse protoplasmique (cliché photographique).

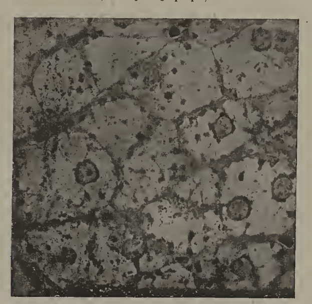


Fig. 32. — Cellule hépatique, 3e stase de cytolyse protoplasmique (cliché photographique).

EXPLICATION DE LA PLANCHE VII

Cellules du foie de lapin. — Fixation au liquide J. de Laguesse. Coloration de Galeotti.

Fig. 1. — Cellule normale avec granulations.

Fig. 2. — Cellule normale avec bâtonnets.

Fig. 3. — Cytolyse protoplasmique du 1er degré (intoxication par l'acétyl-diphénylamine).

Fig. 4. — Cytolyse protoplasmique du 2e degré (glycérophosphate de propylène diamine).

Fig. 5. — Cytolyse protoplasmique du 3e degré (intoxication par les bases pyridiques : pyridine, pipéridine, etc.).

Fig. 6. — Homogénéisation du protoplasma, 1er degré (intoxication lente par l'orthophénylènediamine).

Fig. 7. — Homogénéisation du protoplasma, 2e degré (injections d'huile phosphorée).

Fig. 8. — Homogénéisation du protoplasma, 3e degré (intoxication par la phénylhydrazine; toxine diphtérique).


Fig. 1
Fig. 4.
Fig. 2.
Fig. 3.
Fig. 5
Fig. 6.
Fig. 7.
Fig. 8.

tiques retrouvées constitueront des données précieuses pour la physiologie pathologique des syndromes hépatiques.

Nos expériences au nombre de plus de 300, ont été faites sur le lapin; elles ont été poursuivies, grâce à la collaboration de Mayer et de Schaeffer, pour chaque animal pendant un mois et demi à trois mois. Toutes, les substances essayées ont été injectées dans le péritoine, soit en suspension dans l'eau, soit en solution dans l'huile ou l'alcool, Les résultats que nous donnons ont toujours été vérifiés sur 3 ou 5 animaux, et quelquefois sur un plus grand nombre (jusqu'à 10).

I. — Action des acides organiques. — Les *acides gras saturés* dont nous avons signalé l'action provoquent toujours un certain degré de cytolyse, les acides acétiques et propionique à dose faible, les acides butyrique, valérianique, caproïque, caprylique, à dose plus forte. Cette cytolyse dépasse rarement le deuxième degré; elle se répare vite. Par contre, on rencontre toujours, après les injections des acides supérieurs (à partir de l'acide caproïque), des lésions de sclérose bien marquées.

Les acides *non saturés* (oléique, érucique, élaïdique, brassidique, ricinoléique, etc.) produisent des lésions de cytolyse plus accentuée, allant jusqu'au troisième degré. L'acide linoléique à la même dose ne produit pas de lésions.

Les *acides bibasiques* (oxalique, succinique, etc.) et les *acides alcools* (série lactique) produisent eux aussi de la cytolyse (1er et 2e degrés). Les acides cétones de bas poids moléculaires (pyruvique, lévulique) n'ont que très peu d'action.

Dans l'ensemble, on voit que l'injection d'acides organiques, particulièrement les acides gras non saturés, a pour résultat une cytolyse plus ou moins accentuée des cellules hépatiques.

II. — Action des bases organiques. — Ces bases ont été injectées soit en nature, soit sous forme de sels ou de savons. Les *amines* à bas poids moléculaire ne produisent que des lésions très passagères.

Par exemple les triméthyl, tributyl, tripopylamines, la triamylamine produisent de la cytolyse ne dépassant guère le 1er degré. Par contre, les amines élevées donnent des lésions d'un tout autre ordre.

L'hexyl et l'heptylamines produisent des lésions d'homogénéisation allant jusqu'au 3e degré.

Les benzyl et dibenzylamines, méthyl et acétyldiphénylamines, naphtylamines α et β et l'hexaméthylène-tétramine provoquent de la cytolyse du 1er et du 2e degré.

Il en est de même, en général, des *corps à deux fonctions amine*. Par exemple, après l'injection d'éthylène et de propylène diamine, de totuylène diamine, de pentaméthylène diamine (cadavérine), de paraphénylène diamine, on observe de la cytolyse du 1er et du 2e degré. Dans ce groupe, une exception à noter est celle de l'orthophénylène diamine, qui produit des lésions accentuées d'homogénéisation, souvent même du 3e degré.

Bases pyridiques. — La pyridine, la pipéridine et les bases qui en dérivent, notamment celles du groupe des collidines, la conicine, etc., provoquent de fortes lésions de cytolyse allant jusqu'au 3e degré.

En résumé, et sauf les cas notés au passage (amines à poids moléculaire élevé, orthophénylène diamine), l'injection des amines et des bases pyridiques à dose non mortelle a donc pour effet de produire des lésions de cytolyse (disparition progressive des granulations, fragilité du protoplasma) parfois très marquées. Il est à noter que le plus souvent ces lésions sont réparables. Bien plus, si des injections, en petit nombre provoquent des lésions, il n'en est plus de même d'injections nombreuses.

Souvent alors les lésions, très nettes après les premières injections, disparaissent peu à peu, et l'on n'en trouve plus trace, bien qu'on continue à administrer les mêmes doses. C'est le cas, par exemple, après les injections de bases pyridiques répétées pendant trois mois.

III. — Agents d'homogénéisation. — A côté des acides et des bases organiques qui amènent en général la cytolyse, un certain nombre de corps provoquent au contraire d'emblée et toujours les lésions d'homogénéisation. Tels sont les hydrazines, le pyrrol.

Il y a lieu de voir si ces lésions, qui sont aussi celles que provoque l'intoxication phosphorée, ne sont pas produites par les agents réducteurs en général.

Conclusions. — Au cours de l'intoxication par un grand nombre d'acides ou de bases organiques, les granulations se dissolvent et disparaissent; dans d'autres cas, au contraire, elles fusionnent entre elles et imprègnent la cellule tout entière.

Lésions du foie à la suite d'injections des acides butyriques, oxybutyriques α et β (120).

Chez le lapin. — L'acide butyrique détermine des lésions nettes, les acides α et β oxybutyriques ne sont doués d'aucun pouvoir lésionnel sur cet organe.

Chez le chat. — Les trois acides lèsent fortement le foie

Réaction du foie aux toxines et à certains poisons chimiques minéraux (99-101).

La toxine diphtérique, la ricine, la sapotoine sont des agents lésionnels puissants pour le foie; ils donnent naissance à de fortes altérations d'homogénéisation (voir pl. VII).

Le sublimé, l'acide chromique, le phosphore ont été également expérimentés; l'huile phosphorée donne des lésions d'homogénéisation très nettes, non pas généralisées, mais par îlots.

Action du chloroforme sur le foie (94-95).

Les lésions du foie secondaires à l'administration du chloroforme ont fait le sujet d'une série de travaux récents. Mais la plupart des auteurs, considérant l'état clair comme l'état normal ont décrit une dégénérescence granuleuse ou une stéatose de la région portale avec nécrose de la région sus-hépatique ou enfin « le foie muscade chloroformique »; seuls, Doyon, Gautier et Policard notent des altérations se rapprochant des nôtres par certains points.

Nous avons étudié les modifications du foie à la suite d'inhalation, d'injection intraveineuse et d'injection sous-cutanée de chloroforme. Nous prélevions *aseptiquement du foie avant les expériences afin d'avoir des pièces de comparaison.*

Les lésions cellulaires à la suite de l'intoxication chloroformique sont très fréquentes; si beaucoup ont passé inaperçues, c'est que le foie était mal fixé. On peut les déceler après 10 minutes d'inhalation; ces lésions sont légères. Si l'anesthésie se prolonge, les altérations sont plus intenses (cytolyse 3e degré; homogénéisation 1er, 2e et 3e), les lésions sont irrégulièrement réparties; elles sont plus marquées lorsqu'on prélève les pièces un *certain temps* après l'anesthésie qu'*immédiatement après*. On peut peut-être expliquer ainsi l'époque relativement tardive de certains accidents post-chloroformiques. A la suite d'injections répétées, les altérations sont bien plus intenses. Enfin, après injections intra-veineuses ou sous-cutanées, les lésions sont plus marquées et semblent se localiser électivement mais non exclusivement, au niveau des zones sus-hépatiques; il n'en serait pas de même à la suite d'inhalation. Nous n'avons constaté la présence de graisse que très inconstamment après l'inhalation, plus fréquemment après l'injection.

Les expériences précédentes nous autorisent à conclure que le *chloroforme est un poison très actif pour la cellule hépatique*; on devra donc absolument rejeter son emploi comme anesthésique chez tout sujet atteint d'une affection hépatique.

Action de l'éther sur le foie (97-101).

L'éther est considéré par beaucoup de chirurgiens comme dénué de toute action nocive sur le foie.

Nous avons recherché avec M. Saison si cette assertion était vraie; le fait présentait un intérêt pratique de premier ordre, étant donnés les dangers de l'anesthésie chloroformique chez les malades atteints d'affection hépatique.

Nous avons opéré sur le lapin, en utilisant comme pour le chloroforme des inhalations uniques ou multiples, en sacrifiant l'animal immédiatement après l'anesthésie ou un certain temps après.

Les conclusions que nous pouvons déduire de ces expériences sont de trois sortes : d'une part, des conclusions directes tirées des expériences sur le lapin, d'autre part, un parallèle entre les lésions

obtenues chez cet animal par l'éthérisation ou la chloroformisation, enfin des conclusions pratiques applicables à la clinique humaine.

Effets nocifs de l'éthérisation sur le foie et le rein du lapin. — 1° L'inhalation d'éther est capable de produire chez le lapin des lésions rénales et hépatiques; ces lésions ne surviennent pas constamment après toute éthérisation.

2° Ces lésions sont de peu d'importance au niveau du rein; elles sont plus fréquentes et plus intenses au niveau du foie.

3° Les altérations ne surviennent pas toujours immédiatement après l'éthérisation; en tout cas, elles sont loin d'être complètes à ce moment; elles demandent un certain temps soit pour se produire, soit pour évoluer; les lésions sont en effet plus intenses un certain nombre de jours après l'inhalation qu'immédiatement après.

4° Les lésions sont caractérisées au niveau du rein par de la congestion et de la cytolyse protoplasmique, au niveau du foie par de la cytolyse protoplasmique et de l'homogénéisation.

5° La dégénérescence graisseuse notée par différents auteurs n'a été trouvée par nous que très inconstamment. Si on a soin en effet de rechercher l'état de la graisse dans le foie *avant* et *après* l'anesthésie, on s'aperçoit qu'elle varie très peu; parfois même, la graisse diminue. Les auteurs qui, expérimentalement, ont décrit la dégénérescence graisseuse n'ont sans doute pas tenu compte de ce fait capital que la variation en graisse d'un foie normal peut être très grande, ainsi que le professeur Gilbert, Carnot, Mlle Deflandre, Jomier l'ont bien montré.

6° Une lésion antérieure du foie et du rein est nettement aggravée par inhalation d'éther.

7° Quant à l'importance des lésions rénales et hépatiques, nous ne pouvons émettre que des hypothèses, les expériences n'étant pas encore assez nombreuses; il nous a semblé que les lésions rénales étaient assez fugaces, que les altérations hépatiques étaient plus persistantes mais avaient tendance à régresser. Cependant nous avons pu dans un cas observer le développement progressif d'une sclérose rénale à la suite d'inhalations d'éther.

Effets comparés de la chloroformisation et de l'éthéri-

SATION SUR LE FOIE ET LE REIN DU LAPIN. — Si nous nous rapportons à nos expériences personnelles, l'éther semble léser le *rein* moins constamment et moins intensément que le chloroforme; les lésions obtenues par inhalation de chloroforme sont plus fréquentes et plus intenses.

Quant aux altérations *hépatiques*, au contraire, elles sont aussi fréquentes à la suite de l'éthérisation que de la chloroformisation; nous aurions même plutôt tendance à les considérer à la suite d'inhalations d'éther comme plus *fréquentes* et même *plus intenses*.

CONCLUSIONS PRATIQUES APPLICABLES A LA CLINIQUE. — Il est toujours quelque peu téméraire de conclure de l'animal à l'homme, et le médecin ne saurait être trop réservé dans les applications cliniques qu'il essaie de tirer du résultat de ses expériences sur l'animal.

Il nous semble cependant que le pouvoir nocif de l'éther sur la cellule hépatique doit être retenu; les chirurgiens ont l'habitude d'être très sobres de chloroforme lorsqu'ils opèrent des malades atteints d'ictère ou d'affection hépatique; l'expérience leur a montré que ce facteur joue un rôle capital dans le pronostic de leur intervention; ce qui semble vrai pour le chloroforme *semble devoir l'être également pour l'éther;* éther et chloroforme sont deux anesthésiques dont l'emploi semble devoir être *contre-indiqué* ou tout au moins très *surveillé* chez les malades atteints d'affections du foie.

III. — PARALLÉLISME ENTRE LA COMPOSITION CHIMIQUE DU TISSU HÉPATIQUE ET SES ASPECTS CYTOLOGIQUES (154-156).

Il s'agit là de recherches qui n'avaient encore jamais été entreprises et dont l'intérêt au point de vue de la physiologie normale et pathologique ne peut échapper.

Lorsqu'on pratique en même temps l'étude cytologique et l'analyse chimique du tissu hépatique, on est frappé du remarquable parallélisme entre la valeur des granulations et la quantité de lipoïdes phosphorés existant dans la cellule.

NATURE DE LA RÉACTION	ANALYSE CHIMIQUE DU TISSU AU VOISINAGE DU POINT EXAMINÉ HISTOLOGIQUEMENT — Quantité en grammes pour 100 grammes secs.			En grammes pour 100 gr. frais.	
	Ac. gras.	Cholestérine.	P. lipoïdique.	Eau.	P. lipoïdique.
Normal	11.33	0.86	0.59	75.48	0.145
Homogénéisation. I	10.91	1.27	0.69	74.0	0 177
Homogénéisation II.	9.86	0.62	0.46	60.79	0.180
Homogénéisation III	14 35	0.89	0.74	72.35	0.205
Cytolyse II.	10 20	0.99	0.47.	71.87	0.133
Cytolyse III	10.50	0.90	0.43	72.56	0.118

Soit qu'on considère l'action des agents pharmacologiques ou toxiques, soit qu'on étudie celle des réactions physiologiques extrêmes (jeûne, lutte contre le refroidissement ou l'échauffement forcés), on constate de la cytolyse en même temps que la concentration de la cellule en lipoïdes phosphorés s'abaisse au-dessous de la normale et de l'homogénéisation en même temps que cette concentration, s'élève; les variations de la teneur en lipoïdes phosphorés sont d'autant plus intenses dans un sens, ou dans l'autre que les lésions sont plus marquées. Quand la concentration en phosphore lipoïdique s'abaisse au-dessous de 0 gr. 140 de P p. 100 de tissu frais, chiffre normal, on observe de la chondriolyse. Quand elle s'élève au-dessus, les mitochondries sont nombreuses, les formes en bâtonnets ou en filaments fréquents. Quand la concentration atteint 0 gr. 180 on obtient sur de nombreuses plages de l'homogénéisation II, quand elle dépasse 0 gr. 190 de l'homogénéisation III.

La conclusion générale qui se dégage de ces recherches est la suivante : le chondriome hépatique a un aspect morphologique conditionné par la présence dans la cellule, de lipoïdes phosphorés

à acides gras non saturés. Les cas où les mitochondries sont volumineuses coalescentes et se fusionnent avec le reste du protoplasma sont précisément ceux dans lesquels les indices d'iode des acides gras extraits du tissu sont le plus élevés.

IV. — FORMATION DU FOIE GRAS AU COURS DU GAVAGE DE L'OIE (165)

Contrairement à l'opinion de Lebedeff, il est parfaitement possible d'obtenir le foie gras d'oie par le simple gavage sans intervention simultanée d'aucune substance toxique, mais seulement chez les individus jeunes. Ce phénomène n'a pas pour cause une dégénérescence primitive du tissu; il est consécutif à la surcharge graisseuse de l'organisme entier. Les corps gras formés ne sont pas des lécithines, mais des graisses neutres; et ces graisses ne paraissent pas être le terme ultime d'une dégénérescence lécithique.

V. — FOIE, PLASMA SANGUIN ET SUCRE PROTÉIDIQUE. — NOUVELLE FONCTION DU FOIE

Nous avons été amenés avec Bierry à penser qu'il y a, au niveau du foie, en dehors de la fonction glycogénique découverte par Cl. Bernard, une autre fonction importante et qui n'avait pas encore été signalée, caractérisée par un remaniement du plasma sanguin et une mise en liberté du sucre protéidique.

Nous avons dosé concurremment chez le chien dans le plasma-porte et sus-hépatique, l'eau, le sucre libre, le sucre protéidique et les albumines. Etant donné que le sucre protéidique entre dans la constitution moléculaire des albumines du plasma, il nous a semblé que le rapport de ce sucre protéidique à la teneur en azote de ces protéines,

$$\frac{\text{N protéidique}}{\text{S. protéidique}} \quad \text{ou} \quad \frac{\text{Np}}{\text{Sp.}}$$

teneur qui sert à évaluer globalement ces substances, serait particulièrement instructif dans cette étude des divers plasmas.

Expériences. — Nous avons opéré sur de très gros chiens (25 kg. à 30 kg.) à jeun depuis 24 ou 48 heures. Les animaux étaient anesthésiés dans la plus stricte limite ; on faisait alors une laparotomie. On prélevait très rapidement et simultanément, le matériel étant préparé d'avance et les intestins maintenus par des compresses chaudes, du sang à la veine fémorale, à la mésentérique supérieure, et à une veine sus-hépatique. Deux ligatures placées au dernier moment, l'une en amont, l'autre en aval des veines sus-hépatiques, permettaient d'éviter un reflux du sang du cœur droit, des veines diaphragmatiques, et de la veine cave inférieure On s'assurait à l'autopsie que les ligatures avaient bien été opérantes.

Le sang, reçu au sortir des vaisseaux dans le fluorure de Na était centrifugé immédiatement. On évaluait ensuite l'eau, le sucre libre, le sucre protéidique et les protéines. Les dosages d'azote étaient faits par la méthode de Kjeldhal (destruction en présence de SO^4Cu et SO^4K^2 ; distillation de l'ammoniaque à l'appareil de Schlœsing).

Résultats. — Voici, rapportés à 1.000 centimètres cubes d'eau, quelques résultats concernant les plasmas sus-hépatique et porte, et relatifs au sucre protéidique et au rapport $\frac{N_p}{S_p}$:

	Plasma sus-hépatique pour 1000 cm^3 d'eau.		Plasma porte pour 1000 cm^3 d'eau.	
	Sucre protéidique.	$\frac{N\,p}{S\,p}$.	Sucre protéidique.	$\frac{N\,p}{S\,p}$.
	Gr.		Gr.	
Chien nº 2. .	0,37	13,3	1,22	7,3
— nº 5. .	0,93	11	1,23	8,2
— nº 6. .	0,61	13,5	1,10	8,3

Conclusions. — De ces recherches, concernant la teneur en eau, en sucre libre, en sucre protéidique, en protéines, en azote protéique, et le rapport $\frac{N_p}{S_p}$ des divers plasmas : sus-hépatique, porte, etc., nous nous croyons autorisés à conclure que le plasma san-

guin subit dans le foie un remaniement qualitatif et quantitatif, et qu'il se fait, en particulier dans cet organe, une libération de sucre aux dépens des protéiques plasmatiques. Étant donnée la circulation intense qui se fait à travers le foie (des centaines de litres de sang par 24 heures), une mise en liberté de sucre, de l'ordre signalé, doit avoir un grand retentissement pour l'organisme.

Il y a là, croyons-nous, une fonction importante du foie qui n'avait pas encore été signalée.

VI. — FOIE DU CHIEN PARATHYROPRIVÉ (129).

Le foie est toujours lésé; l'intensité des lésions est en rapport avec l'intensité et la rapidité d'évolution des accidents. Elle n'est pas en rapport avec l'adjonction à la parathyroïdectomie totale d'une thyroïdectomie partielle.

Les lésions observées sont dues exclusivement à la suppression des parathyroïdes, les hémorragies sont inconstantes et peu intenses; il en est de même de la dégénérescence graisseuse.

Les altérations fines, qui avaient jusqu'ici échappé aux expérimentateurs, consistent en homogénéisation par îlots. La cytolyse est plus rare.

III. — LE PANCRÉAS

Nous comprendrons dans ce chapitre :

I. Nos recherches sur le diabète pancréatique expérimental.
II. Nos travaux expérimentaux sur l'insuline.

I. — DIABÈTE PANCRÉATIQUE EXPÉRIMENTAL

A. — DIABÈTE EXPÉRIMENTAL ET GLYCÉMIE (314).

Technique opératoire. — Nos animaux étaient mis au jeûne depuis 24 ou 48 heures; nous déterminions l'anesthésie par injection intrapéritonéale de chloralose (0 gr. 10 par kilogramme dans du sérum physiologique).

La technique opératoire était celle de Hédon, avec quelques légères modifications.

Le chien était mis à la viande crue (300 grammes de viande de cheval dégraissée), dès la première intervention et laissé à ce régime. En cas de pancréatectomie partielle, les opérations successives étaient faites après cicatrisation complète de la première intervention; la section pancréatique était réalisée par simple ligature à la grosse soie.

Dosages. — Le sang artériel était pris sur l'animal un temps suffisamment éloigné après l'intervention. Le sang recueilli sur NaF pur en poudre, à raison de 0 gr. 10 de sel pour 20 centimètres cubes de sang, était centrifugé aussitôt jusqu'à ce que le plasma limpide soit complètement débarrassé de globules.

Les analyses ont porté sur le plasma. Le sucre a été dosé par la méthode de G. Bertrand, après désalbumination des liquides par

le nitrate mercurique (Bierry et Portier). On utilisait 10 centimètres cubes de plasma pour le dosage du sucre protéidique.

	Glucose par litre d'urine en gr.	Sucre libre en gr. p. 1000 c.c. de plasma	Sucre protéidique en gr. p.1000 c.c. de plasma
Chien IV; 14 kgr. 500;			
Avant toute intervention	0	1,19	1,15
6 jours après ablation de tout le segment inférieur du pancréas.	0	1,19	1,30
Chien VI; 22 kilogrammes :			
Avant toute opération.	0	1,43	1,19
5 jours après pancréatectomie avec greffe . .	0	1,80	1,46
5 jours après ablation de la greffe.	69	4,20	3
Chien IX; 11 kgr. 500 :			
5 jours après pancréatectomie avec greffe . .	20	4,10	1,40
5 jours après ablation de la greffe.	31	5,49	2
Chien X; 10 kilogrammes.			
Avant toute opération.	0	1,20	1,07
5 jours après pancréatectomie avec greffe . .	18	2,73	0,80
10 jours après ablation de la greffe	80	5	2,20
Chien Luce; 14 kgr. 500 :			
13 décembre, avant toute opération	0	1,19	1,12
21 décembre, après la 1re pancréatectomie partielle (tout le segment inférieur)	0	1,19	1,35
29 janvier, avant 2e intervention	0	1,19	1,17
2 février, après 2e pancréatectomie partielle (on ne laisse que la portion adhérente à l'embouchure de Wirsung) 5/6e du pancréas enlevé	0	1,28	1,08
29 février, avant 3e intervention.	0	1,03	0,81
Après 3e intervention (on enlève ce qui reste du pancréas)	63.80	4,78	1,42

Conclusions. — On peut déduire de nos expériences les conclusions suivantes :

1° La dépancréatectomie partielle, même en ne laissant qu'une quantité relativement faible de la glande (le 1/6), n'amène pas de variations importantes dans la teneur du sang en sucre libre et en sucre protéidique.

2° Chez le chien dépancréatectomisé mais muni d'une greffe, on peut constater déjà des variations du sucre libre et du sucre protéidique alors qu'il n'existe pas de glycosurie.

3° Après pancréatectomie totale, le sucre protéidique, comme le ucre libre, est considérablement augmenté.

Le degré de ces variations est du reste très individuel.

B. — EXCRÉTION DES CORPS CÉTONIQUES ET DE L'ACIDE β-OXYBUTYRIQUE CHEZ LES CHIENS DÉPANCRÉATÉS (330).

Nos expériences ont porté sur 9 animaux. Elles montrent que, dans les 24 heures qui suivent l'ablation complète du pancréas ou de la greffe pancréatique, l'acide β-oxybutyrique se trouve déjà en quantité importante dans les urines, alors que les corps cétoniques peuvent faire défaut. L'excrétion de l'acide β-oxybutyrique chez les chiens, nourris de viande dégraissée, reste supérieure à celle des corps cétoniques; la grandeur de cette excrétion est du reste variable avec les divers animaux, mais elle n'atteint jamais le taux que nous avons pu observer chez les chiens dépancréatés soumis à un régime lipéique.

Pour donner un exemple : le chien VII, nourri de viande maigre, éliminait (18 jours après ablation de la greffe), 0 gr. 08 de corps cétoniques et 0 gr. 16 d'acide β-oxybutyrique, par litre d'urine; dans les jours suivants, avec un régime lipéique (beurre exclusivement), il éliminait respectivement par litre d'urine : 0 gr. 70 de corps cétoniques et 5 gr. 80 d'acide β-oxybutyrique.

Conclusions. — L'acide β-oxybutyrique apparaît rapidement dans l'urine des chiens ayant subi la dépancréatectomie totale. L'excrétion de cet acide chez les chiens, nourris de viande dégraissée, reste supérieure à celle des corps cétoniques; elle varie en quantité avec chaque animal. L'évaluation des corps cétoniques seuls ne peut donner qu'une idée très incomplète de l'acétonurie.

II. — INSULINE
RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

A. — PRÉPARATION ET MODE D'ACTION DE L'INSULINE

Nous étudions depuis le début de 1923 avec Desgrez et Bierry les propriétés physiologiques de l'insuline. Nos expériences ont porté sur plus de 200 chiens et nous avons pratiqué plus de

350 dosages de sucre. Nous avons d'abord cherché à obtenir une insuline très pure. Nous avons fini par avoir un produit sous forme de poudre blanche, exempte de matières grasses et de sels. Pour sa préparation, nous avons utilisé, en les modifiant, les techniques de Collip, d'une part, de Doisy, Michaël Somogyi et Shaffer, d'autre part. Nous avons également préparé le picrate d'insuline (Dudley) (1).

Pour l'étude de la glycémie, nous avons choisi le chien, le lapin présentant, sous de nombreuses influences, des différences marquées dans le taux du sucre sanguin. Le chien est un animal résistant, qui peut recevoir successivement des doses minimes ou importantes d'insuline et qui se prête plus aisément à des prélèvements de sang artériel. Les recherches de Claude Bernard nous ont appris que ce dernier sang présente, au point de vue glycémique, une constance de composition qui manque aux divers sangs veineux.

Des recherches systématiques, portant sur le plasma artériel, nous ont donné les résultats suivants :

1° Chez un même animal, des doses quintuples ou décuples d'une même insuline ne produisent pas des effets proportionnels :

	Glycémie initiale en gr. p. 1.000 de plasma	Glycémie 2 h. après l'injection en gr. p. 1000 de plasma
	—	—
Chien de 10 kilogrammes :		
0 gr. 01 d'insuline	1,28	0,70
0 gr. 05 d'insuline	1,23	0,65
Chien de 13 kgr. 200 :		
0 gr. 05 d'insuline	1,28	0,35
0 gr. 005 d'insuline	1,43	1,08

2° Une même dose d'insuline, provenant d'un même lot de pancréas, produit, chez des animaux de poids voisins, des effets différents :

Chiens	Poids Gr.	N° de la prép. d'insuline	Dose injectée Gr.	Glycémie en gr. p.1.000 de plasma — avant l'injection Gr.	Glycémie en gr. p.1.000 de plasma — 2 h. après Gr.
	—	—	—	—	—
F	9,200	I_{15}	0,05	1,13	0,10
G	3,200	I_{15}	0,05	1,33	0,50
H	6,300	I_{20}	0,005	1,28	0,85
K	7,200	I_{20}	0,005	1,08	0,45

(1) Nous obtenons actuellement des insulines dont l'activité est beaucoup plus forte.

3° Des doses simples ou triples n'amènent pas, chez des animaux de même poids, des baisses de la glycémie en rapport avec l'élévation du taux de la dose injectée :

Chiens	Poids Kgr.	N° de la prép. du picrate	Dose injectée Gr.	Glycémie en gr. p. 1.000 gr. de plasma avant l'injection Gr.	2 h. après Gr.
—	—	—	—	—	—
A	14	N° 2	0,01	1,28	0,65
H	14	N° 2	0,02	1,33	0,55
M	13	N° 2	0,03	1,43	0,45

Chez d'autres chiens, des doses de 2, 6 et 10 centigrammes produisent chez des animaux de poids semblables une baisse de glycémie presque identique.

4° Chez des animaux de poids différents, de faibles doses d'une même insuline, peuvent déterminer parfois une baisse de glycémie plus forte que celle correspondant à des doses beaucoup plus élevées, tout en tenant compte des différences de poids des animaux :

Chiens	Poids kgr.	N° d'insuline	Dose injectée Gr.	Glycémie initiale Gr.	Glycémie 2 h. après Gr.	Ecart Gr.
—	—	—	—	—	—	—
B	7,10	I_{19}	0,03	1,33	0,55	0,78
C	10,00	I_{19}	0,05	1,23	0,65	0,58
Vic.	7,200	I_{20}	0,005	1,08	0,45	0,63
Va.	13,200	I_{20}	0,05	1,28	0,35	0,93
Al.	12,800	I_{20}	0,10	1,23	0,85	0,38

Nous avons répété les mêmes expériences en comparant les effets de l'insuline canadienne (ilétine) et ceux de notre poudre, d'une part, d'autre part, l'action de doses croissantes d'ilétine chez le même animal.

Nous avons pu nous rendre compte qu'une même solution d'ilétine produisait, à doses égales, des actions différentes chez des animaux de poids voisins :

Chien	Poids	Dose injectée	Glycémie initiale	Glycémie 2 h. après
—	—	—	—	—
A	10 kgr. 500	10 unités	1 gr. 23	0 gr. 50
B	12 kgr. 800	10 unités	1 gr. 38	0 gr. 35

Chez un même animal, des doses croissantes d'une même ilétine ne donnent pas lieu à des effets proportionnels :

Chien G, poids 12 kgr. 800 :

Dose injectée	Glycémie avant	Glycémie 2 h. après	Ecart
10 unités	1 gr. 38	0 gr. 35	1 gr. 03
16 unités	1 gr. 23	0 gr. 25	0 gr. 98

Nous avons étudié d'autres insulines à ce même point de vue (insulines anglaises, danoises), les résultats ont été identiques à ceux signalés plus haut.

Nous sommes arrivés aux conclusions suivantes :

1° Chaque animal réagit à sa façon à l'insuline.

2° Il n'y a pas proportionnalité chez le chien normal entre la dose d'insuline injectée et la baisse de la glycémie.

3° Il existe chez l'animal diabétique comme chez l'homme, une dose optima d'insuline à déterminer qu'il n'y a aucun avantage à dépasser.

B. — MODE DE TITRATION DE L'INSULINE (316, 321).

Nous discutons la méthode de titration basée sur l'unité-lapin. Nous montrons tout ce qu'elle a de défectueux et nous proposons d'abandonner l'évaluation de l'activité en unités et d'administrer l'insuline en poids, comme les autres médicaments. Toutefois, cette substance devra répondre à certains caractères de pureté et d'activité physiologique que nous exposons.

C. — EMPLOI DE L'INSULINE PAR VOIE NASALE CHEZ LE CHIEN

Nous avons institué une série d'expériences ayant pour but d'insuffler de l'insuline par le nez. Nous dosions la glycémie avant et après l'insufflation. Nous avons obtenu dans certains cas, mais non constamment, une chute de la glycémie.

D. — SUCRE PROTÉIDIQUE ET INSULINE

L'élévation du sucre protéidique, consécutive à l'injection d'insuline peut être constatée aussi bien chez le chien normal que chez

le chien dépancréaté. Cette hyperprotéidoglycémie paraît d'autant plus élevée que la baisse du sucre libre est plus grande; elle peut manquer, lorsque la baisse du sucre est peu intense.

E. — GLYCOLYSE ASEPTIQUE ACTION DE L'INSULINE IN VITRO (344).

Dans le sang défibriné et gardé aseptiquement à l'étuve à 38 degrés, le sucre libre disparaît progressivement; la glycolyse est plus ou moins rapide, suivant le sang utilisé. Le sucre protéidique, après avoir augmenté ou non, diminue également, mais beaucoup plus lentement que le sucre libre. Il y a dans le sang les éléments nécessaires à sa formation et à sa destruction.

Dans 11 expériences, nous avons recherché l'effet de l'insuline *in vitro*. Dans la plupart des cas, nous avons constaté une légère élévation de la glycolyse par l'insuline, pouvant se chiffrer par des différences de l'ordre du décigramme.

F. — ACTION DE L'INSULINE CHEZ LES CHIENS THYROIDECTOMISÉS

Les expériences sont encore en cours; les résultats obtenus jusqu'ici semblent montrer que l'insuline produit la même baisse de la glycémie avant et après la thyroïdectomie.



IV. — LES GLYCÉMIES EXPÉRIMENTALES

A. — SUCRE PROTÉIDIQUE

Nous avons étudié systématiquement depuis cinq ans le sucre protéidique. Nous ne relaterons ici que nos seuls travaux expérimentaux chez l'animal.

Nous avons utilisé pour le dosage de ce sucre la technique de H. Bierry, Ranc et Mme Randoin Fandard.

1° Recherches concernant le sucre protéidique et ses variations physiologiques.

1° Nous avons étudié tout d'abord les *variations physiologiques* du sucre protéidique chez l'animal, reprenant certaines des expériences de Bierry et Mme Randoin Fandard; nous avons cherché à établir l'influence du régime, des injections de sucres divers : glucose, levulose,

2° Nous avons cherché ensuite à préciser le rôle du *foie* et du *poumon* dans la formation du sucre protéidique, examinant la teneur respective des sangs sus-hépatique et porte d'une part en ce qui concerne le foie, du sang du cœur droit et celui du cœur gauche ou des artères, en ce qui concerne le second.

3° Nous avons recherché le rôle de la rate, de la thyroïde, des glandes génitales; notamment, les effets de la splénectomie, de la thyroïdectomie, de la castration.

2° Recherches concernant le sucre protéidique à l'état pathologique.

1° Nous avons cherché ensuite à établir le *rôle des hémorragies* : saignées petites et répétées, saignées copieuses et uniques; nous

pratiquions des examens de sang : 2 heures, 3 heures, 5 heures après; 24 heures, 48 heures après; 3 jours, 4 jours, 6 jours, 10 jours, etc.

En général, l'hyperprotéidoglycémie est assez tardive 3 à 6 jours après et ne survient qu'après de très fortes saignées.

Par contre, les petites saignées n'excédant pas les doses de sang qu'on utilise pour les dosages, même répétées tous les jours pendant 3 à 4 jours, sont sans influence sur le taux du sucre protéidique.

2° Nous avons ensuite fait une longue étude concernant la *glycémie adrénalinique*, notamment en ce qui concerne la glycémie protéidique.

3° Nous avons étudié le rôle de la *ligature double des uretères* et *des néphrites expérimentales*.

4° Nous avons cherché des variations de la glycémie protéidique dans le *diabète pancréatique* expérimental et dans le diabète *phloridzique*.

5° Nous avons longuement étudié l'action de l'*insuline* sur ce type de glycémie.

6° Nous avons recherché l'action sur la glycémie de l'*antipyrine* et de la *santonine*, médicaments qui ont été employés chez les diabétiques.

Un certain nombre de ces travaux sont encore en cours d'étude; d'autres sont analysés dans différents chapitres de cet exposé, nous ne les reprendrons pas ici; on trouvera enfin dans les paragraphes suivants concernant les glycémies sucre libre et sucre protéidique, quelques autres de ces recherches.

B. — GLYCÉMIES ADRÉNALINIQUES (265, 266, 281).

1° Hyperglycémie et glycosurie adrénaliniques.

Ayant eu l'occasion de faire des injections de sels d'adrénalines naturelles ou synthétiques, nous avons été surpris de n'observer, à la suite de ces injections, aucune glycosurie. Nous avons ainsi été amenés à étudier systématiquement à ce point de vue un certain nombre de bases adrénaliniques synthétiques ou naturelles, dont

les constantes physiques avaient été préalablement déterminées. Nous avons également essayé des isoadrénalines (β-méthylnoradrénalines), dues à l'obligeance de M. Tiffeneau, qui en a déjà fait l'étude au point de vue vaso-constricteur.

Si la glycosurie faisait défaut avec certaines adrénalines, on pouvait se demander si l'hyperglycémie se produisait néanmoins, car on sait que la glycosurie est précédée d'une mobilisation de glycogène et d'hyperglycémie (Doyon et Kareff, Noël Paton, Bierry et Gruzewska). Nous avons pu, en effet, constater après injection de certaines adrénalines des *hyperglycémies notables* pouvant atteindre 3 gr. 80 de sucre libre par litre de plasma, *sans qu'on puisse déceler le passage de glucose dans l'urine*. La glycosurie a été par contre facilement déclenchée par d'autres adrénalines synthétiques ou naturelles, mais jamais nous n'avons réussi à provoquer des glycosuries comparables à celles signalées après injection d'adrénaline naturelle (lévogyre) de Gabriel Bertrand. Des expériences en cours permettront de dire si ces faits, en apparence paradoxaux, ne doivent pas être attribués à la présence parfois infime de corps résultant d'un dédoublement incomplet de la base synthétique et pouvant gêner l'action du composant actif.

Il y aura lieu également de faire l'étude de la perméabilité rénale et de la teneur du foie en glycogène.

2° Variations du sucre protéidique après injection d'adrénaline.

Nous avons recherché chez 16 chiens les effets de diverses adrénalines naturelles ou synthétiques concernant le taux du sucre libre et du sucre protéidique dans le plasma.

A la suite d'injections de diverses adrénalines, synthétiques ou naturelles, on observe des modifications importantes de la glycémie. L'examen comparé des variations concomitantes du sucre libre et du sucre protéidique dans le plasma permet de formuler les conclusions suivantes : dans l'ensemble, les variations des deux sortes de sucre ont lieu en sens inverse. La diminution du sucre protéidique, observée (surtout quand la glycosurie fait défaut) au

début de l'action de l'adrénaline coïncide plus ou moins exactement avec la teneur maxima du plasma en sucre libre. La teneur maxima en sucre protéidique ne coïncide jamais (16 expériences) avec la teneur maxima en sucre libre, celle-ci s'observant toujours avant celle-là.

L'élévation du sucre protéidique se fait lentement et se manifeste encore parfois 72 heures après.

3° Effets de bases adrénaliniques isomères optiques sur la glycémie.

Les deux adrénalines gauche et droite sont capables de provoquer les mêmes variations du sucre libre et du sucre protéidique dans le plasma sanguin, à l'intensité près; l'adrénaline lévogyre étant plus active que son isomère droit. On observe des différences d'action beaucoup plus accentuées entre les deux isomères optiques d'une isoadrénaline, la β-méthylnoradrénaline; tandis que l'isomère gauche, à certaines doses, est capable de provoquer des variations de la glycémie; comme les *l* et *d* adrénalines, l'isomère droit, aux mêmes doses, n'agit pas ou agit très peu. Nous ne croyons pas qu'à ce point de vue une telle différence d'activité entre deux isomères optiques ait encore été signalée.

4° Action antagoniste de l'ergotinine sur la glycosurie adrénalinique.

Après avoir prélevé du sang à un chien, à jeun depuis dix-huit heures, nous pratiquons une injection d'adrénaline, puis, un certain temps après, une injection d'ergotinine, et nous étudions la glycémie et la glycosurie après chacune de ces deux injections.

Chez un chien, la glycémie adrénalique, qui était montée de 1 gr. 13 à 3 gr. 51 (sucre libre), s'abaisse à 1 gr. 59 deux heures après l'injection d'ergotinine; la glycosurie, qui était de 8 gr. 20 après l'injection d'adrénaline, disparaît après celle d'ergotinine.

Chez un autre animal, nous employons des doses très fortes d'ergotinine et les mêmes doses que précédemment d'adrénaline;

nous étudions la glycémie une heure après l'injection d'ergotinine. La glycémie adrénalique, qui était montée de 1 gr. 13 à 2 gr. 15, redescend à 1 gr. 59 après l'injection d'ergotinine; nous n'avons noté à aucun moment de glycosurie (mais nous avons déjà indiqué plus haut l'inconstance de la glycosurie adrénalique).

Il semble donc bien que l'ergotinine ait une action *empêchante* sur l'hyperglycémie adrénalique. Ajoutons que l'ergotinine injectée seule ne nous a pas paru avoir d'action nette sur la glycémie, mais nos expériences sont encore trop peu nombreuses pour que nous puissions être absolument affirmatifs.

C. — VARIATIONS DE LA GLYCÉMIE CHEZ LE CHIEN APRÈS SPLÉNECTOMIE (329).

La splénectomie a une influence sur l'équilibre glycémique du sucre libre et du sucre protéidique.

a) Nous avons d'abord recherché les variations de la glycémie chez le chien après splénectomie.

Les animaux étaient mis à un régime constant mixte : viande dégraissée et pain. Les chiens ont été conservés en observation pendant 2 à 5 mois.

On voit que, chez tous ces animaux, il y a eu augmentation très nette du taux du sucre libre. L'hyperglycémie est survenue, après la splénectomie, dès le 3e jour, chez 3 chiens; chez un autre après le 8e jour seulement; chez un autre enfin plus tardivement encore.

Chez le chien III, on note une hyperglycémie maxima au 14e jour après la splénectomie.

Nous avons observé, chez tous les chiens, une augmentation très nette du sucre protéidique; celle-ci précédant parfois celle du sucre libre.

Après 5 mois écoulés on constate la persistance de l'hyperglycémie sucre libre, tandis que l'hyperprotéïdoglycémie tend à revenir au chiffre normal, à moins qu'on ne modifie les conditions expérimentales; cependant, cette hyperprotéïdoglycémie persiste chez certains animaux.

On peut conclure que la splénectomie a une influence sur l'équi-

libre glycémique; elle provoque une augmentation du sucre libre et du sucre protéidique, plus persistante pour la première que pour la seconde.

b) Nous avons injecté sous la peau du glucose à nos chiens; le quantité était faible : 9 grammes (une fois, 12 grammes). On constata au bout d'une heure une très forte existence du sucre libre; le sucre protéidique varie peu.

A titre d'exemple. — Chien Aubert :

	Sucre libre Gr.	Sucre protéidique Gr.
Avant	1,46	1,83
1 heure après	1,95	0,97
4 heures après	1,27	1,05

c) Nous avons fait varier les régimes.

Un régime très riche en viande détermine une augmentation marquée à la fois du sucre libre et du sucre protéidique (l'animal restant plusieurs jours à ce régime, parfois plusieurs semaines); un régime fortement hydrocarboné détermine de l'hyperglycémie sucre libre à peine sensible et une variation souvent peu marquée du sucre protéidique.

Exemple :

	Gr.	Sucre libre Gr.	Sucre protéidique Gr.
a) Avant		1,54	0,82
b) Pain	600	1,59	0,90
c) Pain Viande	100 200	1,64	1,31

d) Nous avons alors pratiqué chez ces chiens splénectomisés, l'ablation des testicules. Nos expériences sont en cours.

Chez un animal, l'ablation d'un seul testicule (l'autre restant en ectopie) a déterminé une augmentation du sucre libre très nette et une variation peu marquée du sucre protéidique.

e) Enfin, nous avons recherché l'action de l'insuline chez ces animaux splénectomisés. Nos expériences sont en cours.

D. — ACTION DU POUMON SUR LE SUCRE DU SANG

Avec M. le Professeur H. Roger et Léon Binet nous avons cherché les modifications du sucre du sang avant et après la tra-

versée pulmonaire. Toutes nos expériences ont été faites sur des chiens chloralosés. Les prises de sang ont été pratiquées simultanément dans la carotide ou l'artère fémorale et dans le cœur droit à l'aide d'une sonde introduite par la veine jugulaire. Le sang du cœur gauche contient moins de sucre protéidique que le sang du cœur droit. Le poumon semble dédoubler le sucre protéidique et met du glycose en liberté.

Nous avons recherché si le dédoublement du sucre protéidique dépendait d'une simple oxydation ou devait être attribué à une action spécifique du poumon. Chez un chien chloralosé, nous recueillions du sang artériel et nous puisions une assez grande quantité de sang veineux dans le cœur droit. Après avoir prélevé ce qu'il faut pour les dosages immédiats, nous divisions le sang veineux en deux parties : l'une était soumise au passage prolongé d'un courant d'oxygène, l'autre servait à établir une circulation artificielle dans le système « cœur poumons » préparé avec le chien qui a fourni le sang. Nous concluons que le dédoublement du sucre protéidique se produit sous l'influence de l'oxygène, mais qu'il est plus marqué dans le poumon qu'en dehors de la glande.

E. — ÉTUDE DE LA ZYMASE DE LA LEVURE DE BIÈRE IN VIVO (211)

Nous avons utilisé le procédé de Lebedeff avec quelques modifications pour préparer la zymase de la levure de bière (levure basse). Nous avons recherché tout d'abord son action *in vitro*; nous l'avons ensuite injectée au chien.

D'après nos expériences, la zymase paraît conserver son pouvoir diastasique *in vivo*, mais celui-ci ne s'exerce que passagèrement, car après la 5e heure, on voit l'organisme réagir et rétablir à peu près son taux de glucose normal. La grande toxicité de la solution zymasique et la nécessité d'en injecter de grosses quantités pour obtenir une action nette sur le glucose, la brièveté de son action en rendent le maniement difficile pour un usage thérapeutique.

Etude de la takadiastase *in vivo* (210).

Les élévations de la glycémie obtenues par cette diastase ne sont pas assez importantes pour créer une forte glycémie expérimentale durable. Le sucre atteint le maximum de son augmentation dès la première demi-heure; cette hyperglycémie ne se maintient qu'un temps très court. Le sucre protéidique subit une augmentation plus tardive, mais plus élevée et plus durable.

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX
CONCERNANT L'ORGANISME HUMAIN

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE -- THÉRAPEUTIQUE -- CLINIQUE

Nous exposerons successivement nos travaux concernant :

1° Les maladies du rein.

2° Le diabète sucré.

3° Les maladies de la nutrition.

4° Les maladies infectieuses.

5° Les maladies du cœur et du sang.

6° Les maladies du système nerveux.

7° Les maladies de l'appareil respiratoire.

8° Les maladies de l'appareil digestif.

9° Les intoxications.

10° Des travaux divers sur le suc protéidique chez les cancéreux, les sporotrichoses, les ostéomes traumatiques, les exostoses ostéogéniques, les lipomes symétriques, le traitement de la gelure des pieds et des brûlures.

I. — MALADIES DU REIN

A. — RECHERCHES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Le rein chez l'homme (33, 34, 160).

Nous avons eu l'occasion d'avoir entre les mains, dans six cas, des reins frais provenant d'opérations chirurgicales, et dans trois cas des reins de fœtus humain; nous avons pu pratiquer une fixation immédiate et éviter les altérations cadavériques.

Nous avons pu ainsi constater que le rein de l'homme présente une structure identique à celle décrite chez le chien et le lapin. La bordure en brosse est constante au niveau du tube contourné; quant au rein de nouveau-né, il présente des limites cellulaires très nettes au niveau des cellules du tube contourné; la membrane basale et la bordure en brosse, celle-ci formant un revêtement continu, se colorent en rouge par la fuchsine acide. Nous avons même pu, chez un fœtus de deux mois, constater la bordure en brosse.

L'étude des lésions fines du rein est très difficile à faire chez l'homme; les altérations cadavériques empêchent au moins pour ce qui est des lésions aiguës fines tout examen anatomo-pathologique sérieux du rein retiré 24 heures après la mort; l abrasion cellulaire, la dégénérescence vacuolaire ne sauraient avoir sur des reins prélevés à l'autopsie dans le temps légal, aucune valeur anatomo-pathologique; seuls, les tubes présentant des *altérations chroniques*, dont le protoplasma profondément modifié est plus résistant, peuvent être examinés avec quelque profit.

Il était intéressant de savoir cependant si les lésions du rein humain étaient superposables à celles du rein des animaux. Nous avons pu, avec Chevassu, recueillir toute une série de reins au cours d'opérations chirurgicales et nous avons pu retrouver des lésions absolument analogues à celles que nous avons décrites chez l'animal.

Etude comparative des lésions histologiques du rein et de son examen fonctionnel (28, 31).

Peu de travaux ont été publiés à notre connaissance, se rapportant à l'étude parallèle de l'état histologique du rein et de son état fonctionnel.

Nous avons distingué trois catégories de cas et nous avons pratiqué concurremment d'une part, l'examen fonctionnel du rein par les méthodes d'investigation moderne (azotémie, hyperprotéidoglycémie, étude de la phénol-sulfonephtaléine, recherche de la constante uréo-sécrétoire) et d'autre part à l'autopsie des sujets, l'examen histologique.

Nous distinguons trois catégories de faits :

a) Les cas d'azotémie au-dessus de 2 grammes.

b) Les cas d'azotémie varient entre 1 et 2 grammes.

c) Les cas d'azotémie inférieurs à 1 gramme.

Notre étude histologique, chez l'homme, ayant trait à des pièces recueillies 24 heures après la mort se bornera à l'exposé des lésions chroniques portant plus spécialement sur le tissu interstitiel, les artères, les glomérules. Quant à l'élément glandulaire, il ne pourra être examiné avec fruit qu'en ce qui concerne certaines altérations chroniques, toutes les lésions protoplasmiques aiguës ne pouvant être étudiées sérieusement sur un rein d'autopsie. Aussi avons-nous laissé de côté, dans ce travail, tous les cas de néphrite aiguë humaine.

Les données fournies par l'étude expérimentale chez le chien et par l'examen de pièces recueillies chez l'homme se *complètent les unes les autres et semblent tout à fait concordantes.*

Il est certain qu'on ne peut attendre de l'histologie pathologique, avec ses techniques encore défectueuses, opérant sur des pièces fixées, donc profondément modifiées, qu'elle nous renseigne d'une façon aussi complète que peuvent le faire les recherches biologiques et physiologiques. Nous ne pouvons raisonnablement nous attendre à voir concorder d'une façon quasi mathématique les examens histologiques et les données physiologiques.

Il est toutefois fort intéressant de voir que, dans l'ensemble, ces deux méthodes d'examen paraissent donner des résultats concordants. Jamais nous n'avons noté qu'une forte azotémie ait coïncidé avec un rein qui ne fût pas franchement et profondément altéré. Sans doute, il s'agissait là d'une azotémie non pas passagère et aiguë mais véritablement chronique, établie par des examens réitérés, effectués à plusieurs semaines d'intervalle.

Nous apportons donc ici la *confirmation histologique de la valeur de l'azotémie sur laquelle Widal et ses élèves ont si longuement insisté.*

Nous insisterons également sur l'importance de la distribution *insulaire* des lésions, constatation sur laquelle nous nous sommes longuement étendus dans notre thèse de 1905.

Nous attirons l'attention, pour terminer, sur l'intérêt que présente l'infiltration du tissu inter-tubulaire par des fibrilles conjonctives et l'épaississement de la membrane basale des tubes secréteurs. Avec Lamy et André Mayer nous avons, il y a plus de 10 ans, montré le rôle des espaces intertubulaires dans l'acte secrétoire. Il est certain que la cellule secrétrice du rein puise les éléments de sa sécrétion dans les espaces inter-tubulaires, qui sont eux-mêmes en relation intime avec les capillaires dont ils soutirent les différentes substances qu'ils vont soumettre à l'action de la cellule tubulaire. Si la membrane basale du tube s'épaissit et si les espaces inter-tubulaires sont comblés par du tissu conjonctif, si les capillaires eux-mêmes sont ainsi étouffés, l'acte secrétoire se fera de plus en plus difficilement. De même, les parenchymes glandulaires subissent des transformations importantes comme la raréfaction ou la disparition des mitochondries, comme l'atrophie tubulaire; on comprend ainsi pourquoi la cellule rénale, douée d'un véritable pouvoir de sélection sur les éléments du sang qu'elle choisit et concentre, passe dc l'état de glande à l'état de simple filtre inerte plus ou moins perméable.

On s'explique ainsi que les altérations paraissant de peu d'importance au premier abord puissent détermincr des troubles fonctionnels accusés.

On n'oubliera pas qu'un rein, même très lésé, continue à fonctionner, imparfaitement sans doute, car une absence de fonctionne-

ment aboutirait nécessairement et rapidement à la mort. On ne s'étonnera donc pas qu'une partie du parenchyme glandulaire persiste encore, même en cas de néphrite chronique grave et la disposition insulaire des lésions permet justement de comprendre cette persistance dans le fonctionnement de l'organe, pour si importantes que soient ces lésions.

On pourra peut-être s'étonner que certains reins de malades qui avaient présenté durant leur vie une azotémie assez marquée, puissent posséder encore une quantité relativement abondante de parenchyme glandulaire, d'apparence saine. Mais on ne devra pas oublier que nous ne sommes nullement autorisé à conclure de l'apparence normale à la coupe d'un parenchyme glandulaire à un fonctionnement obligatoirement normal; un trouble fonctionnel peut fort bien ne pas se traduire par des lésions histologiques perceptibles par une technique.

Syphilis du rein (37).

Nous avons pu étudier très complètement, et dans des conditions d'observation particulièrement favorables, les lésions fines de l'épithélium du tube contourné dans un cas de syphilis rénale secondaire, dont l'observation a été publiée par MM. Chauffard et Gouraud.

Les tubes contournés du rein sont tous lésés, mais inégalement. Les bordures en brosse ont partout disparu; les lésions de l'épithélium correspondent assez bien au troisième degré de la cytolyse protoplasmique; les cellules sont réduites dans beaucoup de tubes à l'état d'une bande granuleuse plus ou moins déchiquetée, vacuolisée, adhérente à la membrane basale. Nous décrivons les lésions anatomo-pathologiques de la néphrite syphilitique secondaire sous deux aspects :

1° Néphrites à lésions épithéliales prédominantes, comprenant elles-mêmes deux variétés : la néphrite hypertoxique à lésions massives (fig. 33) dont nous faisons une étude très détaillée, et les néphrites parcellaires;

2° Glomérulites avec lésions vasculaires et interstitielles.

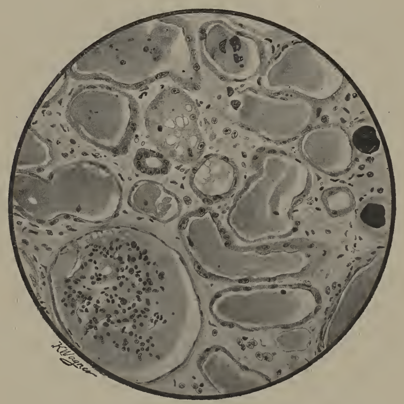


Fig. 33. — Néphrite aiguë syphilitique secondaire chez l'homme.

B. — RECHERCHES DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE

ALBUMINURIE

L'albuminurie provoquée par l'absorption de blanc d'œuf (103, 104).

Nous avons, avec Castaigne, indiqué la technique d'une nouvelle méthode de recherche de l'état fonctionnel du rein en clinique ; nous avons donné à cette méthode le nom d'*albuminurie provoquée*. On peut opérer soit en faisant une injection sous-cutanée de blanc d'œuf recueilli aseptiquement, soit en faisant prendre au malade un lave-

ment de blanc d'œuf (méthode de Castaigne et Chiray) soit, en faisant ingérer une certaine quantité de blanc d'œuf, mais ce dernier procédé est beaucoup plus infidèle. Toujours le blanc d'œuf doit être *cru*; et seuls les malades présentant de la débilité rénale présentent de l'albuminurie pour une dose déterminée.

Les urines doivent être recueillies séparément à chaque émission pendant au moins 36 heures; on se rappellera que l'albumine apparaît vers la 2e injection si l'on a fait une injection, tandis qu'il faut attendre souvent 20 ou 24 heures avant de voir apparaître l'albuminurie, en cas de lavement de blanc d'œuf.

Albuminurie acéto-soluble (79).

On entend, en clinique, par albuminurie acéto-soluble, le cas de l'émission, dans les urines, d'une albumine coagulée par la chaleur, mais qui cesse de l'être quand on l'additionne de faibles quantités d'acide acétique. Les caractères de cette albumine ayant été peu étudiés, nous avons examiné un cas de ce type d'albumine avec A. Mayer.

L'albumine était émise chaque jour en quantité assez forte 3 à 5 grammes par jour. Nous avons étudié la concentration moléculaire qui était de — 0°23, la conductivité électrique K : $4.590 \cdot 10^{-6}$; la concentration moléculaire du sérum $\Delta = 0°51$. L'urine était neutre au méthylorange, à la phénolphtaléine et au rouge congo. Elle rosissait très légèrement la teinture de tournesol diluée; elle précipitait par l'hydrate de fer colloïdal, par l'addition d'alcool ou d'acétone.

En saturant à froid l'urine de chlorure de sodium ou de sulfate de magnésie, il ne se produisait pas de précipité; par une solution saturée à froid de sulfate d'ammoniaque, l'urine louchissait.

En ajoutant à l'urine des traces d'acide acétique du commerce, la coagulation par la chaleur ne se produisait plus; nous avons alors examiné si toute trace d'acide, si petite qu'elle fut, empêchait la coagulation; avec de très faibles quantités de HCL — SO^4H^2 — NO^3H — CH^3COOH^4 on obtenait un précipité à chaud, mais en élevant les doses, la coagulation ne se produisait plus,

L'urine devenait aussi incoagulable en présence d'alcali par exemple NaOH et KOH, 0, 025 N. Ajoutons enfin que l'examen journalier de la courbe d'émission d'urine, d'albumine, de chlorures sous des régimes variés, a permis de constater que la malade était en état de rétention chlorurée. Aussi avons-nous vainement tenté d'augmenter naturellement la concentration moléculaire de l'urine en donnant du sel à la malade. La rétention chlorurée qu'elle présentait nous a obligé à interrompre cet essai.

En résumé : 1° L'albumine se trouve dans un milieu très pauvre en sel.

2° Elle reste coagulable si on l'additionne d'acides à très faible dose.

3° Elle devient incoagulable en présence d'alcalins à faible concentration.

On ne peut s'empêcher de rapprocher ce cas de l'albumine *dialysée*. Dans le cas de cette albumine dite acéto-soluble, une dose d'acide qui ordinairement favorise la coagulation de l'albumine suffit à la transformer en acide-albumine incoagulable.

Cylindrurie (89).

Nous avons indiqué la technique de recherche des cylindres urinaires. Nous en décrivons les différents types que l'on peut rencontrer dans les urines. Nous montrons l'importance du cylindre granuleux et notons ses caractères histologiques. Nous étudions ensuite le mécanisme de formation de ce cylindre, après en avoir montré l'origine cellulaire (tube contourné surtout). Nous insistons sur les renseignements importants que sa présence peut donner au clinicien; ils dénotent pour nous l'existence d'une *lésion en activité.*

Influence du chlorure de sodium sur le fonctionnement du rein (22, 33, 72, 73).

Les accidents que peuvent produire les traitements chlorurés chez les malades atteints de néphrite sont connus depuis la publication des travaux récents sur le rôle de la rétention des chlorures

dans la production des œdèmes brightiques (Widal, Achard). Même on discute encore aujourd'hui sur le mécanisme intime de l'action des chlorures sur le rein.

Nous avons rapporté deux séries de constatations cliniques :

1° L'existence d'albuminurie chez l'homme provoquée par une *diminution* dans l'apport des chlorures à l'organisme;

2° La production d'albuminurie chez l'homme à la suite d'absorption de chlorure de sodium en *quantité anormale.*

Nous basant sur ce dernier fait, nous nous sommes demandé s'il n'y avait pas là un procédé pour faire apparaître l'albuminurie chez des sujets prédisposés et permettre d'apprécier ainsi la fragilité de l'épithélium rénal.

En pratiquant cette épreuve sur une série de 48 sujets non brightiques, nous avons constaté chez 4 d'entre eux l'apparition d'une albuminurie qui disparut très rapidement. En dehors de l'étude de l'action du chlorure de sodium sur le rein, cette recherche constitue donc un procédé intéressant pour dépister non plus la perméabilité rénale, mais en quelque sorte un état d'infériorité du rein.

Ces données cliniques que nous avons recueillies nous ont donc montré que l'hyperchloruration comme l'hypochloruration pouvait être la cause productrice d'albuminurie; le chlorure de sodium n'agit donc pas ici comme un toxique ordinaire; son action est donc purement *osmonocive.*

Chaque fois que le liquide contenu dans les tubes contournés présente une tension osmotique différente (en plus ou en moins) de ce qu'elle doit être à l'état normal, l'albuminurie et les lésions rénales se produisent.

Achard et Paisseau ont du reste apporté à notre théorie de l'osmo-nocivité un puissant appui, en retrouvant chez l'homme, à la suite d'injections abondantes de solution salée, des lésions épithéliales comparables à celles que nous avions décrites *in vitro.*

Dans les polyuries passagères, il peut très bien exister dans les tubes urinaires un liquide à tension osmotique différente de la tension normale; cependant, aucune altération cellulaire ne se produit. C'est que, d'une part, la sécrétion est tellement rapide, que le liquide urinaire ne séjourne pas dans le tube, et que d'autre

part, dans le court laps de temps où il est en contact avec la cellule rénale, celle-ci possède un moyen de protection : la bordure en brosse.

Dans les polyuries permanentes et durables, il n'est, par contre, pas douteux qu'il y ait des altérations rénales et, pour notre part, nous avons trouvé des lésions épithéliales très accentuées dans les cas que nous avons pu examiner.

Nous insistons, enfin, sur ce fait qu'il convient, à notre avis, d'être extrêmement réservé en ce qui concerne les régimes d'hyperchloruration chez les brightiques; de même, il ne faudra pas les mettre, sans examen préalable des urines, au régime achloruré. Chaque brightique doit *avoir son traitement particulier*, et celui-ci ne peut être institué avec fruit qu'après des essais d'alimentation prudente, menés parallèlement à un examen chimique des urines (dosage quotidien des chlorures).

Néphrites unilatérales (18).

La notion classique de la bilatéralité constante des néphrites a été battue en brèche dans ces dernières années, et cela, surtout à la suite des constatations du plus haut intérêt faites par plusieurs chirurgiens (Schede, Israel, Pousson). Pousson s'est efforcé de montrer que, dans un certain nombre de cas, une néphrite pouvait être unilatérale, tout au moins au début. Il tire cette conclusion de diverses considérations pathogéniques et surtout de ses résultats opératoires.

Nous discutons tout d'abord l'*existence des néphrites aiguës ou subaiguës unilatérales*. Nous concluons, d'une série de faits cliniques et expérimentaux, qu'il peut exister les lésions infectieuses d'un seul rein, mais que le cadre en est très limité. C'est surtout l'infection ascendante qui peut produire ces lésions; on peut les retrouver cependant aussi dans les suppurations rénales d'origine hématogène. Quant aux lésions toxiques, elles sont toujours bilatérales. Il semble contradictoire, au premier abord, que les poisons contenus dans la circulation agissent d'une façon égale sur les deux reins, tandis que les microbes charriés par le sang peuvent

se localiser sur un seul rein et même sur une portion localisée du rein. Mais cette contradiction n'est qu'apparente, car les faits que nous venons de mettre en relief pour les infections aiguës du rein ont leur homologue dans l'infection tuberculeuse du même organe.

On sait que, lorsque le bacille de Koch agit par ses toxines solubles, il détermine des lésions de néphrite qui sont toujours bilatérales. Au contraire, quand le bacille de Koch agit par ses corps microbiens ou par ses endotoxines, il entraîne la production d'une tuberculose rénale qui est très fréquemment unilatérale.

La physiologie pathologique nous explique, d'ailleurs, facilement cette différence entre l'action sur le rein des microbes ou de leurs toxines : le processus lésionnel est loin d'être le même dans les deux cas. Les poisons et les toxines sont en dissolution dans le sang; au contraire, les microbes, considérés en dehors de l'action toxinique qu'ils peuvent exercer, ne produisent des lésions qu'à titre d'embolies.

Les lésions d'un seul rein entraînent-elles des troubles fonctionnels et des altérations de l'autre rein?

Nous passons successivement en revue les lésions unilatérales du rein : lithiase, hydronéphrose, cancer, pyonéphrose, et nous montrons la fréquence des altérations du rein opposé se manifestant par des troubles morbides et des lésions histologiques.

Nous terminons, enfin, cette étude en recherchant *comment les lésions d'un rein agissent sur l'autre rein.*

Tout en admettant l'existence d'un réflexe réno-rénal, si bien décrit par le professeur Guyon et ses élèves, nous montrons que ce mécanisme n'apporte pas une explication satisfaisante pour tous les cas.

Nous concluons à la nécessité d'admettre alors le rôle des *néphrotoxines sécrétées par le rein malade* et allant agir secondairement sur son congénère primitivement sain.

Néphrite atrophique unilatérale (49).

Nous avons, avec M. Leenhardt, rapporté l'existence d'un cas de éphrite chronique unilatérale avec examen histologique complet.

Le rein gauche atrophié pesait 25 grammes; le rein droit, 115 grammes. Il n'était possible d'expliquer macroscopiquement la néphrite atrophique ni par embolie, ni par thrombose des vaisseaux rénaux qui étaient perméables.

Rôle des néphrotoxines en pathologie humaine.

L'étude des néphrotoxines en pathologie humaine n'a pas encore été traitée. Explorant un champ d'observation *tout nouveau*, nous avons recueilli le plus grand nombre de faits cliniques accompagnés d'examens histologiques.

L'action des néphrotoxines peut, chez l'homme, être étudiée :

1° *En cas de lésion unilatérale du rein*; ce sont assurément les cas de démonstration les plus favorables;

2° *En cas de lésion bilatérale*. Nous ne pouvons alors que rechercher *in vitro* l'action néphrotoxique du sérum de tels malades. Pareille constatation vient simplement servir de contrôle aux observations précédentes.

Lésions unilatérales du rein. Action des néphrotoxines (18).

La lésion unilatérale du rein s'accompagne à la longue de lésion du rein opposé. Nous avons pu suivre pendant plusieurs années des malades atteints de rein flottant, d'hydronéphrose, ou de traumatisme unilatéral du rein. Nous avons constaté l'apparition chez eux, à une date plus ou moins lointaine, des signes de néphrite chronique; à leur autopsie, nous nous sommes rendu compte qu'il existait des lésions de néphrite interstitielle typique au niveau du rein, qui primitivement n'avait pas subi d'altération mécanique.

Nous admettons que ces lésions sont dues aux produits de désintégration des cellules épithéliales du rein primitivement lésé, qui, mis en circulation dans l'organisme, ont une action lésionnelle sur le rein du côté opposé.

Lésions bilatérales du rein. Propriétés néphrotoxiques du sérum (24, 33, 72).

Nous avons pu démontrer les deux propositions suivantes : *in vitro* :



Fig. 34. — Coupe d'un rein normal de lapin dont les fragments ont séjourné 3/4 d'heure dans du sérum humain, provenant d'un sujet normal. Le point cyoscopique de — 0°52 fut ramené à — 0°78. Imm. : 1/15.

1° Le sérum d'un homme normal n'est pas doué de pouvoir lésionnel pour le rein de lapin et de cobaye (fig. 34).



Fig. 35. — Coupe d'un rein normal de lapin dont les fragments ont séjourné 3/4 d'heure dans le sérum provenant d'un homme, atteint de néphrite scarlatineuse ; le point cyoscopique de ce sérum était de — 0°60 et a été ramené à — 0°78. Imm : 1/15.

2° Le sérum d'un homme atteint de néphrite est doué de pouvoir lésionnel pour le rein de lapin et de cobaye (fig. 35).

Il n'est pas d'un médiocre intérêt, au point de vue de la physiologie pathologique de l'urémie et des néphrites, d'avoir constaté le pouvoir nocif *in vitro* du sérum de malades atteints de ces accidents. Nous savions déjà que le sérum des urémiques a une toxicité en général très grande; nous croyons qu'il a de plus une toxicité spéciale pour le rein. Au moment des poussées aiguës rénales d'origine infectieuse ou toxique, le sérum est néphrolytique, même alors que l'agent nocif, cause première de la lésion rénale, a disparu de la circulation. On se demandait comment une lésion aiguë passagère, telle que celle déterminée par la scarlatine par exemple, était capable de causer à la longue des lésions chroniques des reins; on doit pouvoir l'expliquer par ce fait, que le rein peut continuer à être pour lui-même et son congénère, une fois qu'il est lésé, une véritable source de poison.

Débilité rénale (33, 35, 35, 72, 73).

Nous avons recueilli une série de documents anatomo-cliniques concernant des autopsies d'enfants nés de mères atteintes de lésions très marquées du rein.

L'examen histologique du rein des enfants morts immédiatement après la naissance, nous a permis de constater des lésions de sclérose manifeste avec altération tubulaire.

On peut être frappé au premier abord de l'intensité des lésions présentées par les reins fœtaux. La sclérose, sous forme de tissu conjonctif à grosses fibres fortement colorées (fig. 36), se différenciant ainsi nettement du tissu embryonnaire délicat qui se retrouve constamment dans les reins fœtaux, peut donc se développer pendant la vie intra-utérine au niveau du rein. Ainsi s'expliquent bien des cas de *néphrite chronique de cause inconnue que l'on voit survenir chez les descendants d'albuminuriques.*

Au point de vue de l'anatomie humaine, comme au point de vue expérimental, les résultats trouvés sont donc identiques. Il nous a été ainsi permis d'apporter une nouvelle confirmation à la théorie

de la débilité rénale, en ajoutant aux preuves expérimentales et anatomo-pathologiques, citées précédemment, des données cliniques et anatomo-cliniques.

Les observations cliniques que nous avons pu recueillir sont, à l'heure actuelle, très nombreuses et se rapportent à l'un des *deux types* morbides suivants :

On remarque, dans un certains nombre de faits, que les enfants



Fig. 36. — Coupe d'un rein de nouveau-né humain : lésions très nettes de sclérose.

nés de parents atteints de néphrite sont chétifs, se développent mal et meurent dans les premières semaines ou les premiers mois qui suivent leur naissance. Si l'on a eu soin d'examiner leur urine pendant leur courte existence, on y a trouvé de l'albumine.

La deuxième série de faits est représentée par les cas cliniques, qui ont été décrits sous le nom d'albuminurie *héréditaire et familiale*; en réalité, ce n'est pas l'albumine qui est héréditaire, mais une sorte de prédisposition morbide pour laquelle nous avons proposé l'expression de « débilité rénale ». Les sujets qui en sont

atteints paraissent à première vue malingres et mal développés. On apprend, par un interrogatoire sommaire, qu'ils ont présenté de l'albuminurie à plusieurs reprises, à l'occasion d'un écart de régime, d'une infection ou d'une intoxication légère. Chez ces sujets, on peut faire apparaître l'albumine dans l'urine par l'épreuve de l'albumine provoquée (blanc d'œuf), ou la chlorurie alimentaire. Parmi ces prédisposés que nous avons observés, le plus grand nombre sont restés au stade de débilité rénale pure et simple. Quelques-uns sont devenus des albuminuriques permanents sans qu'on puisse déceler chez eux le moindre trouble de la perméabilité rénale ou le moindre signe de néphrite. Enfin, plusieurs de ces malades présentent actuellement le tableau clinique complet de la néphrite interstitielle.

Cet état morbide n'a passé inaperçu pendant longtemps, que parce qu'on ne le recherchait pas; Lecorché et Talamon avaient entrevu son importance, et seul, le professeur Teissier a insisté à plusieurs reprises sur « une prédisposition morbide du rein » expliquant pour lui la facilité avec laquelle se produisent les albuminuries dites physiologiques.

Notre étude de la débilité rénale a montré qu'il s'agit d'un état morbide héréditaire bien spécifié et qu'il tient sous sa dépendance un très grand nombre d'albuminuries dites physiologiques, intermittentes, cycliques, digestives, orthostatiques, etc., etc.

C. — MANIFESTATIONS CLINIQUES

Albuminuries intermittentes (117-124).

Nous distinguons les albuminuries intermittentes régulières et les albuminuries intermittentes irrégulières ou à type variable; l'intermittence est à type absolu ou relatif. Nous discutons leur pathogénie et leur valeur séméiologique.

Nous insistons sur l'importance qu'il y a à faire une étude fractionnée des urines des 24 heures; faute de quoi, on peut laisser passer inaperçue une albuminurie intermittente.

Albuminurie du début de la tuberculose pulmonaire (155-166).

Tantôt il s'agit de néphrite véritable.

Celle-ci se présentait suivant le type de néphrite chronique banale sans azotémie ou sans œdème, ou suivant celui de néphrite chronique avec anasarque et parfois signes très particuliers d'insuffisance surrénale, ou enfin suivant celui de néphrite chronique, avec azotémie.

Tantôt les sujets ne présentent que de l'albuminurie simple sans aucun signe de néphrite; l'albuminurie est à type continu ou à type intermittent irrégulier.

Les néphrites chroniques sans albuminurie (287).

L'albuminurie est un signe très infidèle du degré d'altération du rein. Une néphrite chronique, même grave, peut très bien exister sans que les urines renferment la moindre trace d'albumine,

Les malades, qui ont fait l'objet de nos examens, présentaient du reste des signes non équivoques permettant de soupçonner un trouble fonctionnel du rein (dyspnée à type d'asthme, céphalée, troubles oculaires et auriculaires, doigt mort, vertiges); la tension artérielle est loin d'être toujours élevée. Mais, dans un certain nombre de cas, ces symptômes doivent être recherchés avec soin pour dépister la néphrite latente.

On n'affirmera donc jamais l'absence de lésion rénale du fait de l'absence seule d'albuminurie; celle-ci n'est, en réalité, qu'un symptôme inconstant. Seule, l'étude du fonctionnement rénal par l'examen du sang, des urines et l'épreuve des éliminations provoquées permettra de juger de l'état réel du parenchyme rénal.

Syndrome hémorragique urémique (123).

Le sujet était atteint d'une azotémie marquée, 3 gr. 41, une cholestérinémie de 1 gr. 35, de l'œdème généralisé, et des hémorragies

profuses : épistaxis, stomatorragies et hémorragies au niveau d'une plaie antérieurement existante.

Nous avons assisté, avec les progrès de la néphrite, à l'éclosion et à l'aggravation des accidents hémorragiques.

Chylurie (142).

Nous rapportons un cas de chylurie typique; l'urine ressemblait tout à fait à du lait; elle se coagulait et se prenait en une masse compacte, la glycosurie était intermittente; la dose de graisse était de 0 gr. 08 à 0 gr. 25 par litre. Nous avons examiné cette malade pendant plusieurs années; la chylurie était inconstante, intermittente; le repos allongé sur le dos commandait la lactescence des urines qui, lors de la station debout ou du décubitus latéral, retrouvaient leur limpidité. L'ingestion de beurre et de lait augmentaient la teneur des urines en éléments gras. Enfin, cette chylurie était unilatérale, limitée au rein droit.

Néphrite suraiguë à la suite d'ingestion répétée de petites doses de sous-acétate de plomb (292).

Cliniquement, il s'agissait de néphrite suraiguë avec azotémie de 7 grammes, hyperprotéidoglycémie de 2 gr. 70. L'examen histologique a pu être fait dans de bonnes conditions; on constate des lésions de cytolyse des tubes contournés et d'homogénéïsation des tubes droits. Les doses ingérés n'ont pas été considérables mais l'ingestion du toxique a été effectuée durant 15 jours consécutifs; nous discutons à ce sujet l'influence de l'ingestion de petites doses répétées pendant longtemps.

D. — LES TROUBLES HUMORAUX DANS LES NÉPHRITES

Azotémie dans les néphrites (valeur pronostique) (167).

Les nombreuses recherches que nous avons pratiquées concernant la valeur pronostique de l'azotémie dans les néphrites confirment

entièrement les opinions du Pr Widal. L'azotémie élevée est toujours de pronostic grave; nous avons insisté, avec d'autres auteurs, sur la nécessité de pratiquer plusieurs dosages d'urée sanguine après des laps de temps variables, pour pouvoir donner à l'azotémie sa valeur pronostique réelle. Une oligurie temporaire, ou des poussées inflammatoires passagères peuvent donner lieu à des azotémies élevées et transitoires qui n'ont pas la même valeur pronostique.

Azote résiduel et azote total du sang (201-223).

Nous avons recherché avec Gruat et Bordet les variations de l'azote non uréique en fonction des troubles sécrétoires rénaux et des manifestations cliniques urémiques.

L'urée sanguine n'est pas toxique ou l'est peu; l'élévation du taux de l'urée dans les néphrites est un témoignage du mauvais fonctionnement rénal; mais elle n'est pas la cause directe des phénomènes d'intoxication.

Il était donc rationnel de rechercher, s'il existait dans le sang, à côté de l'urée, d'autres corps azotés, qui, eux, seraient toxiques. On pouvait dès lors imaginer que l'Az résiduel donnerait une image exacte de ce degré d'intoxication. Dans l'Az résiduel, nous dosons des substances multiples dont certaines seules, peut-être, sont toxiques. Carnot et ses collaborateurs s'y sont efforcés sans obtenir encore des résultats. Nous avons tenté avec Carnot, Gérard et Mlle Moissonnier d'étudier comparativement la toxicité du sérum; les résultats obtenus sont encore peu probants.

En tablant sur le chiffre de 0,15 à 0,20 comme chiffre normal d'Az résiduel, on peut admettre que dans les néphrites chroniques :

1° L'Az résiduel est le plus souvent augmenté.

2° Cette augmentation oscille ordinairement entre 0,25 et 0,50, mais des chiffres de 0,60 — 0,88 — 1,90 ont pu être notés; le chiffre le plus élevé que nous ayons nous-même constaté a été de 0,88.

3° Le chiffre d'Az résiduel peut être presque aussi élevé ou même supérieur au chiffre de l'Az uréique.

4° Il n'existe pas un parallélisme constant entre le chiffre de l'urée sanguine et celui de l'Az résiduel.

Certains auteurs, comme Chabanier et Gastro Galhardo, estiment que le chiffre d'Az résiduel indiquerait mieux que l'azotémie uréique la gravité des troubles urémiques.

Nous ne saurions trop nous élever contre de semblables conclusions qui sont manifestement *contredites par les faits*. Il est *non douteux que certains sujets atteints d'azotémies graves* avec chiffre d'urée très élevé ont succombé avec des chiffres d'*Az résiduel normaux* ou à peine augmentés.

Nous avons pu constater chez plusieurs malades que tandis que l'urée sanguine augmentait en même temps que les symptômes urémiques s'aggravaient, le chiffre d'Az résiduel ne bougeait pas. Pareils faits suffisent pour contredire d'une façon formelle les conclusions de Chabanier qui admettait même que la simple élévation excessive de l'urée sanguine conduisait nécessairement à une augmentation rapide et considérable de l'Az résiduel, déterminant la mort du sujet.

Quelle valeur doit-on donc donner à l'Az résiduel? — Il nous semble qu'un premier fait se dégage : c'est que lorsque l'Az résiduel est élevé, le pronostic est grave. Toute augmentation marquée de l'Az résiduel a toujours été suivie de mort à échéance relativement brève. On peut donc dire que lorsqu'au cours d'une néphrite chronique, l'Az résiduel est élevé (dépassant 0,50) le pronostic est très grave, quel que soit du reste le chiffre de l'urée sanguine.

Par contre, un chiffre peu élevé d'Az résiduel n'a aucune signification pronostique; on peut voir survenir des crises d'urémie mortelles chez des sujets ayant un chiffre d'Az résiduel relativement bas.

Ces conclusions ne sont certainement pas définitives; on peut espérer que des recherches ultérieures permettront de mieux prouver la valeur de cet Az résiduel, mais comme l'écrit Carnot, « nous conservons une grande prudence quant à l'interprétation des faits. »

L'étude de l'Az résiduel n'infirme donc en rien la valeur de la recherche de l'urée sanguine dans les néphrites; celle-ci conserve toute sa valeur pronostique.

Sucre libre dans les néphrites (248).

Bien que le taux du sucre libre dépasse souvent la normale dans la plupart des néphrites chroniques graves, la fréquence relative des cas contradictoires, l'instabilité de la glycémie libre soumise sans cesse à l'influence d'une multitude de facteurs, l'étendue encore trop restreinte de la gamme des hyperglycémies des néphrétiques, doivent inspirer la plus grande prudence dans l'appréciation de la valeur pronostique qu'elle pourrait avoir.

Il semble cependant qu'une hyperglycémie régulièrement croissante chez un même malade puisse constituer un signe de mauvaise augure, si toutefois on a pris soin de pratiquer chaque examen dans les mêmes conditions.

Devauchelles, dans une thèse inspirée par nous (Paris, 1920), a repris l'étude des rapports de la tension artérielle et de l'hyperglycémie chez les bighitiques. Il concluait :

1° A la fréquence de l'hyperglycémie sans glycosurie appréciable au cours des néphrites chroniques hypertensives.

2° Au manque de proportionnalité constante entre l'hypertension et l'hyperglycémie :

Sucre protéidique dans les néphrites. Hyperprotéidoglycémie. (222, 242, 248, 299).

Nous avons été les premiers à signaler avec H. Bierry l'élévation du sucre protéidique dans les néphrites chroniques. Nous avons étudié longuement avec H. Bierry et F. Bordet cette hyperprotéidoglycémie qui constitue un signe important et est un élément de pronostic de premier ordre.

La recherche des variations du sucre protéidique dans les néphrites chroniques n'avait jamais été entreprise.

I. — Hyperprotéidoglycémies au cours des néphrites.

Nos observations comportent l'examen complet de plus de *cent malades*, chez lesquels non seulement furent pratiqués le

dosage du sucre libre et du sucre protéidique sanguin, mais encore la recherche de l'azotémie, pour beaucoup d'entre eux de la constante uréo-sécrétoire, de l'azote dit azote résiduel, de l'épreuve à la phénolsulfonephtaléine et, pour un certain nombre, le contrôle anatomopathologique.

Nous ajouterons que les examens ont été effectués sur le *plasma* chez des individus à *jeun* et que chaque sujet a été l'objet non pas d'une seule recherche, mais de *plusieurs*, espacées au cours de l'évolution de sa néphrite. Il s'agit donc là d'un travail de longue haleine et nous pensons que les résultats que nous apportons acquièrent une valeur réelle du fait du nombre des sujets examinés.

La glycémie protéidique normale (1) chez l'homme saîn oscille entre 0,60 et 0,88.

Nous allons voir qu'au cours des néphrites on constate des chiffres de 1, de 2 et même de 3 grammes. Nous sommes donc loin ici des légères modifications de la glycémie sucre libre signalées plus haut.

Néphrites aigues. — L'élévation du taux du sucre protéidique s'est régulièrement montrée très accentuée chez les malades atteints de néphrites aiguës; les chiffres les plus élevés que nous ayons constatés, atteignant ou dépassant 2 gr. 50, correspondaient toujours à des formes sévères. Cette hyperprotéidoglycémie n'est du reste que *passagère* et disparaît très vite lorsque, évoluant vers la guérison, la néphrite se termine par la *restitutio ad integrum* de la fonction rénale.

Cette notion est importante à connaître, car elle montre qu'on aurait grand tord d'accorder une *valeur absolue* à ces fortes élévations du sucre protéidique. Ce serait s'exposer aux mêmes erreurs que celles que l'on encourrait en basant un pronostic de néphrite aiguë sur le taux de l'azotémie. On sait, qu'en pareil cas, Widal, Achard ne lui octroient pas du tout la valeur qu'ils lui reconnaissent au cours des néphrites chroniques en dehors de toute poussée aiguë.

(1) La technique de dosage du sucre protéidique a été établie par H. Bierry et L. Fandard; on la trouve décrite avec détails dans la *Thèse* de Bordet (Variations du sucre libre et du sucre protéidique dans le plasma au cours des néphrites, Paris, 1922). Nous avons utilisé pour le dosage du sucre la méthode de G. Bertrand qui peut être considérée comme méthode étalon.

Toutefois, nous serions tentés de ne pas refuser toute signification pronostique à l'hyperprotéidoglycémie des néphrites aiguës, car tous les cas dans lesquels nous avons relevé des chiffres de sucre protéidique nettement supérieurs à 2 grammes se sont terminés par la mort. Il va sans dire que le nombre de nos observations de néphrites aiguës n'est pas suffisant pour nous permettre d'affirmer que de semblables hyperprotéidoglycémies comportent forcément une issue fatale; nous avons simplement voulu faire cette remarque en raison de l'intérêt pratique qu'elle pourrait avoir, une fois confirmée par de nouvelles recherches.

Néphrites chroniques. — Nous pourrons distinguer trois types différents en ce qui concerne l'hyperprotéidoglycémie. Il s'agit dans tous ces cas de modifications stables de la glycémie contrôlées à plusieurs reprises.

1° *Glycémie protéidique supérieure à 2 grammes et pouvant atteindre 3 grammes et plus.* — Il s'agit dans ces cas de néphrites chroniques parvenues à la dernière période de la maladie et chez lesquelles l'issue fatale est prochaine. Cette hyperprotéidoglycémie est donc d'un pronostic très grave.

2° *Glycémie protéidique moyenne.* — Entre 1 gr. 20 et 2 grammes sans dépasser ce dernier chiffre.

Il s'agit de sujets chez lesquels l'insuffisance rénale commence à se révéler par quelques petits signes d'intolérance; cependant, le degré de cette glycémie n'est pas exactement proportionnel à l'intensité des manifestations cliniques.

3° *Glycémie protéidique inférieure à 1 gr. 20.* — Les malades ne présentent que des signes cliniques légers de néphrite chronique.

Ces trois types différents de glycémie protéidique comportent *trois variétés de pronostic différentes.*

Dans le premier cas, hyperprotéidoglycémie élevée et persistante; le pronostic est *fatal* à brève échéance; dans le troisième, le pronostic est *bénin. Reste le deuxième, il est plus délicat à interpréter.* Si certains sujets sont encore capables de mener une existence relativement active avec des taux de sucre protéidique voisins de 1 gr. 50, d'autres meurent sans avoir dépassé ce chiffre, parfois même sans l'avoir atteint.

Pour comprendre la signification exacte de l'hyperprotéidoglycémie dans les néphrites, il est indispensable de faire corrélativement chez le même malade les diverses recherches de laboratoire qui nous permettent actuellement de juger l'état fonctionnel du rein.

II. — Étude comparée de l'hyperprotéidoglycémie et des données fournies par les différentes méthodes d'exploration rénale.

1° *Il y a absence de rapports proportionnels constants entre l'azotémie et l'hyperprotéidoglycémie*.—La lecture du tableau suivant montre d'une façon très nette que si, d'une façon générale, les azotémies très élevées vont de pair avec de fortes hyperprotéidoglycémies, et réciproquement; il est par contre impossible de saisir, entre elles deux, un rapport proportionnel *constant* qui permette de conclure de l'une à l'autre.

Une même azotémie peut en effet coïncider suivant les malades avec des chiffres de sucre protéidique notablement différents et *vice versa*.

Urée (xanthydrol)	N total	N résiduel	Sucre libre	Sucre protéidique
—	—	—	—	—
4,71	2,77	0,58	1,60	2,66
3	1,50	0,11	1,13	1,39
2,40	1,53	0,43	1,49	2,31
2,08	1,79	0,83	1,23	1,83
1,98	1,20	0,28	1,49	1,30
1,68	1,13	0,35	1,43	1,57
1	0,72	0,26	1,16	1,47
0,88	0,67	0,26	0,99	1,21
0,88	0,68	0,27	1,43	1,51
0,66	0,58	0,28	0,97	0,87
0,48	0,42	0,24	1,10	0,72
0,26	0,29	0,17	1,29	0,66

2° *Il y a absence de tout rapport proportionnel constant entre la constante uréo-sécrétoire et la protéidoglycémie.* — Pour les azotémies inférieures à 1 gramme, le calcul de la constante d'Ambard ne nous a pas donné la raison de certaines discordances entre le

chiffre du sucre protéidique et celui de l'urée; témoin, les résultats suivants :

Urée	K	Sucre protéidique
—	—	—
0,58	0,14	1,61
0,63	0,13	1,80
0,63	0,14	1,20
0,43	0,09	1,70

3° *Il y a absence de tout rapport proportionnel constant entre la protéidoglycémie et le taux de l'azote total ou de l'azote résiduel du sang.* — Habituellement, les chiffres élevés d'azote total ou d'azote résiduel coïncident avec de fortes hyperprotéidoglycémies. Les troubles du métabolisme dont relève l'augmentation de l'indosé azoté ne paraissent pas absolument dépendants de ceux dont témoigne l'hyperprotéidoglycémie, toute réserve faite naturellement sur les résultats que nous vaudra la possibilité d'une évaluation qualitative et quantitative des éléments dont peut être composé cet azote non uréique. Cette remarque est intéressante à faire, car l'azote résiduel a été considéré comme relevant plutôt d'un trouble du métabolisme que directement d'une insuffisance rénale.

Nous conclurons donc que si, dans un certain nombre de cas, il y a un parallélisme assez étroit entre les données fournies par la recherche du sucre protéidique et celles obtenues par les autres méthodes servant à déceler l'insuffisance fonctionnelle rénale, il n' y a pas *identité complète*. Il nous reste maintenant à en trouver la raison et à dégager la signification réelle de l'hyperprotéidoglycémie.

III. — Quelle signification doit-on donner à l'hyperprotéidoglycémie dans les néphrites?

La physiologie pathologique des néphrites, et en particulier, celle de l'urémie considérée comme phase terminale des néphrites chroniques, reste, malgré le nombre considérable des travaux parus, entourée d'obscurités. C'est qu'en effet, l'insuffisance de

fonctionnement des reins peut occasionner par des *mécanismes complexes* des troubles morbides très divers et qu'il est tout à fait illusoire de vouloir chercher un mécanisme pathogénique uniforme à ces diverses manifestations pathologiques.

La fonction rénale ne consiste pas seulement dans l'élimination de matériaux de déchet ou de substances accidentellement introduites dans le sang; elle joue un rôle dans le maintien de la composition du milieu intérieur, elle assure la constance de l'équilibre acide base et de la concentration moléculaire des liquides de l'organisme, par le jeu des échanges qui se passent à son niveau. Le rein manifeste en outre l'activité chimique d'une glande, et peut-être possède-t-il également une sécrétion interne.

On peut donc distinguer en cas de troubles pathologiques dans le fonctionnement du rein : d'une part, des manifestations *directes* ou immédiates déterminées par l'obstacle en quelque sorte mécanique à l'excrétion de l'urine, d'autre part, des troubles *indirects* ou secondaires résultant du retentissement sur l'organisme de ce défaut d'excrétion.

1° *Manifestations directes ou immédiates.* — Une lésion du rein peut se traduire, d'une part, par un trouble dans la *circulation*; d'autre part, par une anomalie dans la *sécrétion de l'urine.*

a) *Le trouble circulatoire*, inconstant du reste est avant tout présenté par l'hypertension artérielle. Celle-ci relève probablement d'un mécanisme complexe dans lequel interviennent des causes multiples. Qu'il nous suffise simplement de rappeler que cette hypertension est *nécessaire* au fonctionnement d'un rein plus ou moins atteint.

Comme Traube l'avait fort bien vu, comme Carnot et Rathery l'ont récemment montré en utilisant la perfusion rénale, un rein scléreux ne peut fonctionner que si la tension artérielle est *anormalement élevée*. Cette hypertension artérielle *nécessaire* peut, à elle seule, lorsqu'elle dépasse son but, être l'origine de complications variées (hémorragie cérébrale, œdème pulmonaire, etc.). Lorsque, sous des influences diverses, le cœur cède, ou que l'hypertension baisse à un certain niveau, la sécrétion rénale se tarit et des accidents surviennent (asystolie, oligurie, etc.). Cet élément vasculaire

joue donc un rôle très important dans le pronostic des néphrites.

b) *Le trouble sécrétoire urinaire.* — Sous l'influence de lésions pathologiques variées, le pouvoir de concentration du rein est abaissé de sorte que les différents éléments constituants de l'urine ne sont plus excrétés comme normalement. Que doit-il en résulter? Une *rétention* dans l'organisme de substances qui normalement doivent être éliminées.

Ce trouble de fonctionnement rénal pourra être aisément décelé par une série d'épreuves : *les substances non éliminées s'accumulent et sont excrétées de façon défectueuse*, l'injection de bleu de méthylène, de phénolsulfonephtaléine, l'état de la concentration maxima, la constante uréo-sécrétoire et l'azotémie nous donneront une image fidèle de l'intensité de la lésion rénale. L'un de nous a pu récemment s'en convaincre, en examinant systématiquement les lésions histologiques des reins de sujets présentant un trouble manifeste dans le fonctionnement rénal.

L'azotémie reste, à l'heure actuelle, comme l'a montré Widal, le moyen le plus commode et le plus exact pour déterminer l intensité de la lésion glandulaire.

2° *Manifestations indirectes ou secondes.* — Ces manifestations surviennent à la suite du trouble provoqué dans les divers organes, dans leur nutrition locale par le fonctionnement défectueux du rein. Elles marquent *une phase seconde* de la maladie et se traduisent en définitive par des perturbations plus ou moins grandes apportées dans le *milieu intérieur.*

Ces perturbations sont évidemment sous la dépendance de la lésion rénale, mais elles ne sont pas nécessairement proportionnelles à l'intensité de l'altération histologique de l'organe même et au trouble fonctionnel; l'état antérieur du sujet, la susceptibilité plus ou moins marquée de telle ou telle de ses autres glandes entrent en ligne de compte; on connaît l'importance en physiologie et même en pathologie humaine des suppléances glandulaires; or, suivant l'état antérieur du terrain, suivant le mode réactionnel spécial à chaque individu, ces suppléances pourront ou non se produire.

Nous conclurons que ces manifestations *indirectes* jugeront

plutôt le *mode de réaction de l'organisme vis-à-vis du trouble que la lésion rénale elle-même.*

Nous nous expliquons aisément pourquoi deux organismes ne répondent pas de façon identique vis-à-vis d'une lésion rénale de même intensité.

Ce mode réactionnel de l'organisme qui joue un rôle capital dans l'établissement du pronostic des néphrites est très difficile à interpréter et à juger en clinique. Sans doute, l'azotémie peut-elle n'être pas due à un simple trouble mécanique de rétention et faut-il faire une certaine part à la perturbation du métabolisme azoté. Le professeur Teissier, dans son rapport à l'Association internationale d'urologie, proposait de distinguer l'azotémie par désintégration tissulaire primitive et l'azotémie par hyperfonctionnement ou défaillance hépatique; mais il est impossible jusqu'ici de faire la part exacte de ce qui revient au trouble métabolique et au simple trouble de rétention mécanique. Nous pourrions faire les mêmes objections à l'étude des chlorures, de l'ammoniaque, de la créatinine, etc.

Du reste, le rôle de ces diverses substances extrêmement diffusibles du sang aux tissus, sujettes dans le sang à des variations, ne peut se limiter qu'à ce qu'on pourrait appeler l'équilibre mobile du plasma. Il ne saurait en être de même du sucre protéidique. Celui-ci ne se trouve que dans le sang il jouit à l'état; normal d'une grande fixité chez le même individu, il entre dans l'organisation chimique du plasma.

Aussi un taux anormal de sucre protéidique est-il l'indice non seulement d'un trouble dans les équilibres physico-chimiques du sang, mais aussi d'une perturbation dans les éléments constituants eux-mêmes du plasma.

En résumé, l'azotémie, nous indique le degré d'altération du tissu rénal. L'hyperprotéidoglycémie sera l'image fidèle des troubles profonds causés dans l'organisme par les anomalies de fonctionnement du rein : elle traduit la *perturbation permanente apportée* dans un des constituants du plasma sanguin; elle constitue le stigmate chimique qui révèle une anomalie progressivement apparue dans les *fonctions de nutrition.*

IV. — Hyperprotéidoglycémie et modification des albumines plasmatiques.

L'idée de transformations possibles des matières albuminoïdes dans l'urémie n'avait pas échappé à H. Roger, et c'est à juste titre qu'il reprochait aux différentes théories sur l'urémie de ne pas en tenir compte. « L'hypertoxicité du sang chez les individus atteints d'insuffisance rénale dépend de substances analogues à celles qui expliquent le pouvoir nocif du sang normal ; de nombreuses expériences démontrent que, dans les deux cas, il s'agit de matières albuminoïdes. Il en résulte que l'urémie ne peut plus être considérée comme due à la rétention des poisons urinaires; la pathogénie de ce syndrome devient complexe. Il faut admettre, en effet, que les poisons que le rein aurait dû éliminer ou neutraliser ont provoqué dans l'organisme une série de troubles secondaires; ils ont modifié la nutrition et ont incité les cellules à produire des albuminoïdes nouvelles; à moins de supposer, ce qui semble peu probable, que le sérum des urémiques est plus riche en albumine que le sérum normal ». Ces nouvelles albumines, ou plutôt ces albumines modifiées dont H. Roger avait pressenti la formation chez les urémiques, nos recherches semblent en avoir apporté la démonstration.

A priori, comme le supposait Roger, on ne pouvait guère envisager une simple augmentation, trois ou quatre fois supérieure à la normale, dans la teneur globale des albumines du plasma. Si de faibles variations du sucre protéidique pouvaient parfois traduire une augmentation de protéines, il est certain que des hyperprotéidoglycémies très élevées ne peuvent trouver leur explication que dans une modification *qualitative* des albumines plasmatiques.

Du reste, des dosages effectués en tenant compte de la teneur en eau du plasma — donnée essentielle pour une étude précise — et déterminant l'azote du précipité *albuminoïde* provoqué dans un milieu de P_H convenable, nous ont prouvé l'absence de toute corrélation entre l'hyperprotéidoglycémie et la teneur globale des albumines du plasma.

Voici quelques exemples relatifs au plasma veineux :

	PLASMA VEINEUX POUR 1.000 GR. D'EAU							
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
N des protéines totales.	9,50	10,90	8,20	9,50	7,90	8,40	11,20	10,00
Sucre protéidique. . .	1,10	1,24	1,27	1,30	1,40	2,20	3,30	3,32

Ce tableau montre que le rapport $\frac{\text{N protéidique}}{\text{S protéidique}}$ dont la constance, chez le sujet normal, avait permis à Bierry d'en faire un indice spécifique du milieu vital peut subir d'importantes variations chez des sujets pathologiques.

Nos recherches permettent de dire également que les variations du sucre protéidique ne dépendent pas d'une simple modification du rapport $\frac{\text{globuline}}{\text{sérine}}$, comme on aurait pu le supposer.

Comme le changement dans l'indice réfractométrique figure parmi les caractères de la crise hémoclasique, nous avons recherché l'influence du choc peptonique sur le sucre protéidique. La protéidoglycémie s'est montré indifférente à cette influence passagère.

En définitive, que l'hyperprotéidoglycémie traduise une modification de la structure moléculaire des albumines du plasma, ou des mutations d'albumines intermédiaires, de polypeptides, il n'en reste pas moins établi que l'élévation anormale du sucre protéidique constitue un *signe chimique insoupçonné* qui révèle un *trouble profond du métabolisme*. Son étude, chez le néphritique en particulier, présente un réel intérêt; elle constitue un moyen nouveau d'investigation qui vient compléter l'épreuve de l'acidose sur laquelle nous avons insisté avec Desgrez et Bierry.

Etat d'acidose chez les néphritiques (271).

Nous avons signalé l'existence d'un état d'acidose chez certains brightiques azotémiques. Nous la recherchons par la méthode de Sellard (ingestion d'une dose donnée de bicarbonate de soude et recherche du P*h*).

Carbone résiduel dans le plasma sanguin (288).

Avec H. Bierry et Vivario, nous avons étudié comparativement chez certaines néphrites, le sucre libre, l'urée, l'indosé, l'albumine, le carbone total et le carbone résiduel.

Tandis que chez les sujets normaux pour 100 grammes d'extrait, le carbone résiduel est respectivement de 3,52, — 3,44, — 3,50, chez les néphritiques il est de 4,35, — 4,54, — 4,58. Nous montrons l'intérêt que peuvent avoir les rapports $\frac{\text{carbone protéidique}}{\text{carbone résiduel}}$ et $\frac{\text{carbone résiduel}}{\text{N résiduel}}$.

Créatine et créatinine urinaires dans les néphrites.

La créatinine est diminuée; quant à la créatine, elle est souvent absente et quand elle existe, on n'en dose que des quantités faibles.

L'ingestion de viande n'amène souvent pas d'augmentation dans l'excrétion de la créatine et de la créatinine.

La diminution de la créatinine urinaire n'est pas en rapport constant avec le degré de l'azotémie.

La déficience de l'excrétion de créatinine peut traduire à la fois un trouble dans l'excrétion rénale et un trouble de la nutrition.

E. — THÉRAPEUTIQUE DES AFFECTIONS RÉNALES

L'anesthésie chez les urinaires (252).

Dans le rapport que nous avons publié avec M. Chevassu concernant l'emploi des anesthésiques chez les urinaires, nous avons étudié très complètement, en nous fondant à la fois sur des travaux expérimentaux et des recherches cliniques, l'action sur le rein du chloroforme, de l'éther, du chlorure d'éthyle, du protoxyde d'azote; nous discutons également les indications des anesthésies partielles, de l'anesthésie tronculaire, de l'anesthésie des splanchniques et de l'anesthésie rachidienne.

Valeur thérapeutique des injections intraveineuses de solution hypertonique de glucose au cours des néphrites azotémiques (200).

Nous avons suivi les effets de ces injections en étudiant le volume des urines, l'élimination du NaCl, ammoniaque, Az total, urée urinaire, urée sanguine.

Nous concluons que chez les sujets atteints d'azotémie marquée, l'injection intraveineuse de 250 centimètres cubes de solution hypertonique de glucose non seulement n'a amené aucune diurèse, mais a provoqué une diminution nette de celle-ci avec diminution de l'urée, de l'azote total urinaire, et une élévation marquée de l'azotémie.

Si les injections intraveineuses de glucose donnent d'excellents résultats chez les sujets présentant un rein intact, il ne paraît pas qu'il en soit de même dans les néphrites urémigènes; elles seraient au contraire absolument contre-indiquées, et c'est à tort selon nous, que chez de semblables sujets, on indique comme diurétique azoturique l'injection hypertonique de sucre.

Nous ne parlons ici que de l'injection intraveineuse hypertonique de sucre. Nous ne donnons aucune conclusion concernant l'ingestion de sucre ou le goutte à goutte rectal sucré.

Opothérapie rénale et albuminurie intermittente (117).

Nous rapportons un cas d'albuminurie intermittente à type orthostatique mixte, amélioré d'une façon très nette par l'opothérapie rénale.

Celle-ci faisait disparaître presque complètement l'albumine et rétrocéder les troubles fonctionnels.

Influence de la médication bismuthique sur le rein (296).

Nous avons étudié systématiquement les effets de l'injection de préparations bismuthiques (iodobismuthate de quinine, hydroxyde de bismuth), en contrôlant avant et après les injections l'azo-

témie, la constante uréo-sécrétoire, les résultats de l'épreuve à la phénolsulfonephtaleine, l'albuminurie, le volume des urines.

Chez l'homme, même lorsqu'il s'agissait de malades présentant antérieurement un fonctionnement rénal défectueux, nous n'avons jamais *constaté d'accidents graves*; il est vrai que nous n'avons jamais injecté de sujets présentant une azotémie de 1 gramme et au-dessus.

Il semble que certains sujets présentent une susceptibilité spéciale pour le bismuth, en ce qui concerne leur fonctionnement rénal, tandis que d'autres n'accusent aucune aggravation du trouble portant sur les fonctions du rein; dans certains cas, même, l'amélioration de celles-ci fut très nette.

On peut se demander s'il ne s'agissait pas alors, dans ce dernier cas, de lésions réellement spécifiques et réparables, sur lesquelles le traitement antisyphilitique pouvait avoir de l'action, tandis que chez les autres malades l'altération glandulaire était définitive, ou ne présentait aucun rapport pathogénique direct avec la syphilis.

Tout en restant très prudent dans nos conclusions, nous dirons que si un fonctionnement rénal défectueux ne contre-indique pas, *à priori*, la cure bismuthique, celle-ci doit être très surveillée; elle peut aggraver nettement ce fonctionnement chez certains ou au contraire l'améliorer chez d'autres. Le même fait se retrouve en ce qui concerne le mercure et les arsenicaux; pour ces agents médicamenteux, comme pour le bismuth, aucune règle fixe ne peut être émise; il semble s'agir toujours de cas d'espèces.

Hypertension obligatoire des néphro- et artério-scléreux. Sa valeur thérapeutique (216).

Nous avons recherché avec Carnot le rôle de l'hypertension et de la viscosité sur la diurèse chez les néphritiques et les artério-scléreux.

En perfusant des reins d'autopsie, on peut déduire les faits suivants :

1° Le débit veineux est sensiblement proportionnel à la pression artérielle.

2° Il varie considérablement suivant la viscosité du liquide.

3° Suivant les altérations du rein, pour des pressions et des viscosités identiques, il y a une différence de débit énorme.

Nous apportons une série de preuves cliniques de la nécessité de l'hypertension chez les néphritiques et les artério-scléreux.

Les divers arguments expérimentaux et cliniques que nous fournissons, démontrent le rôle nécessaire et la valeur thérapeutique de l'hypertension dans les néphro- et les artério-scléroses.

Si la tension doit être anormalement élevée dans les reins scléreux pour que la diurèse se produise, il n'en persiste pas moins qu'une hypertension marquée peut constituer en elle-même un danger pour le malade par suite des accidents qu'elle peut provoquer.

On peut en déduire qu'un néphro-scléreux doit avoir une tension plus élevée qu'un sujet à rein normal, pour que la diurèse se produise.

Les cures thermales dans les affections rénales (315).

Nous étudions le mode d'action des cures thermales dans les affections rénales. Nous discutons les indications et les contre-indications des cures de diurèse.

Nous montrons quelles sont les diverses épreuves à pratiquer avant et pendant la cure thermale. Enfin, nous indiquons les différentes stations convenant au traitement des diverses variétés d'affections rénales.

II. — DIABÈTE

Nous exposerons successivement nos travaux sur :

1° Les symptômes et les formes cliniques du diabète ;

2° La physiologie pathologique ;

3° Le traitement.

Nous laisserons de côté ici tous nos travaux purement didactiques ; nous n'insisterons que sur nos *travaux originaux* et nous ferons même un choix parmi ces derniers dont on pourra voir la nomenclature au sommaire de nos publications.

I. — SYMPTOMES ET FORMES CLINIQUES DU DIABÈTE (93, 107, 110, 152, 161, 190, 257).

Nous avons exposé toute la partie clinique du diabète dans nos deux livres sur le diabète sucré (257 et 190), et dans des articles didactiques parus dans le *Manuel de Médecine.*

Nous n'insisterons ici que sur nos recherches originales

Formes cliniques du diabète (152).

Nous reportant aux observations très nettes données autrefois par Bouchardat, nous divisons, au point de vue clinique, et nous le verrons plus loin au point de vue thérapeutique le diabète en deux grandes formes.

Cette division est basée sur l'étude du coefficient d'assimilation hydrocarbonée.

a) **Le diabète simple.** — De beaucoup le plus commun. Le sujet ne peut assimiler qu'une quantité restreinte d'H de C; il suffit de lui diminuer ses féculents pour que la glycosurie disparaisse. L'abaissement du taux d'assimilation pour les H de C n'excède pas

la limite qui permet, par une adjonction raisonnée de graisses et d'albuminoïdes d'*assurer la ration* d'entretien et de *conserver l'équilibre de la ration*. La parfaite réalisation de ces deux conditions se manifeste, malgré la restriction des H de C, par la conservation du poids et l'absence de phénomènes d'acidose.

b) **Le diabète consomptif.** — Le coefficient d'assimilation pour les H de C sans être nul, est à ce point abaissé qu'on ne peut pas par adjonction de graisses et d'albuminoïdes arriver à maintenir le poids et à empêcher l'excrétion de corps acétoniques ; il y a *déséquilibre dans la ration*. Cette forme, de beaucoup la plus grave, se caractérise par la persistance de la glycosurie, malgré un régime sévère très pauvre en H de C, par l'amaigrissement progressif et enfin par les signes d'acidose.

Il faut rejeter les dénominations de diabète gras et de diabète maigre qui ne s'appuient sur aucune donnée précise.

Diabète intermittent (161). Diabète à minima.

Nous distinguons les diabètes intermittents à courts et à longs termes, les diabètes intermittents réguliers et irréguliers; nous discutons la cause et la valeur séméiologique de ces différents types, et nous arrivons à cette conclusion que le clinicien devra toujours se méfier d'une glycosurie, même intermittente, même passagère et fugace.

Glycosuries des blessés de guerre (181).

Nous trouvant à un moment pendant la guerre à la tête d'un hôpital tout proche du front, nous recevions les blessés très peu de temps (2 à 3 heures) après leur traumatisme ; nous avons pu ainsi rechercher les effets de ces traumatismes sur les premières mictions survenant après ceux-ci et suivre l'évolution des glycosuries qui peuvent se produire. Sur 1.412 blessés examinés, nous avons observé 60 cas de glycosurie, soit 4, 24 p. 100. L'étendue du traumatisme, le nombre des blessures semblent avoir plus d'importance que leur gravité; cependant les grands commotionnés n'ont jamais

fait de glycosurie, même transitoire. La glycosurie paraît particulièrement fréquente dans les plaies des membres, surtout au niveau des segments supérieurs, épaule et bras, cuisse; les blessés du crâne et de la face nous ont donné un pourcentage faible.

La glycosurie existait dans la première émission d'urine dans 41 cas. Jamais, nous n'avons eu de glycosurie traumatique, survenue pour la première fois après le 2e jour. Dans la grande majorité des cas, elle est passagère et dépasse rarement 5 jours; dans deux cas seulement, elle persista 24 jours et 5 mois.

Nous n'avons jamais retrouvé des cas de diabète consomptif évoluant à la suite d'une blessure ou d'un trauma.

Coma diabétique et crises convulsives (250).

Nous publions un cas de coma diabétique vrai avec acidose, qui a présenté des crises d'épilepsie jacksonienne relevant d'une pachyméningite hémorragique. Nous discutons à propos de cette observation le mécanisme de production des crises épileptiques chez les diabétiques acidosiques.

Acromégalie et diabète (134).

Nous rapportons l'observation très détaillée, clinique et anatomopathologique d'une acromégalique diabétique; l'hypophyse énorme pèse 14 grammes; elle constitue une grosse tumeur arrondie, du volume d'une noix. Nous insistons également sur l'importance des altérations de toutes les glandes vasculaires sanguines; nous notons notamment les lésions scléreuses et hémorragiques de la surrénale, la sclérose et l'hyperplasie thyroïdienne et un état très accusé d'hyperplasie para-thyroïdienne.

Thyroïde et diabète (126).

Nous avons étudié l'état du corps thyroïde chez quelques diabétiques. Nous notons que, malgré l'absence de tout signe clinique permettant de penser à une participation thyroïdienne, on peut noter

de la sclérose accusée et des modifications épithéliales à type hyperplasique.

Nous discutons les hypothèses que peuvent susciter pareilles constatations.

Diabète pancréatique (226).

Après avoir exposé, d'une façon détaillée, la réalité de ce diabète pancréatique chez l'animal et l'homme, nous en discutons le tableau clinique.

Les lésions anatomo-pathologiques du pancréas sont inconstantes chez les diabétiques, mais l'absence de lésion décelable n'indique pas nécessairement l'absence de trouble fonctionnel.

Le diabète maigre n'est pas identique au diabète pancréatique comme le voulait Lancereaux; on peut, à l'autopsie de sujets atteints de diabète dit gras ou de diabète dit maigre, trouver des lésions pancréatiques; une lésion nette du pancréas peut donc aussi bien se rencontrer dans le diabète simple et dans le diabète consomptif.

Nous montrons l'intérêt que peut présenter en clinique la notion de diabète pancréatique et nous concluons « qu'on est conduit à étendre le champ du diabète pancréatique humain et à ne pas limiter le rôle du pancréas dans le diabète aux seuls cas où anatomo-pathologiquement il est lésé ».

La découverte récente de l'insuline a montré le bien-fondé de cette opinion.

Insuffisance pancréatique externe dans le diabète sucré.

Avec notre élève Brulon en utilisant le tubage duodénal avec la sonde d'Einhorn et la méthode de Carnot, Mauban et Libert, nous avons recherché chez un certain nombre de diabétiques l'état de la sécrétion externe pancréatique. Sur 20 diabétiques, trois fois seulement il y avait insuffisance de la sécrétion externe; les 17 malades qui présentaient une sécrétion normale comprennent 7 diabétiques consomptifs et 10 diabétiques simples; les 3 diabétiques chez

qui la sécrétion externe était insuffisante étaient les uns des diabétiques simples (2 cas) l'autre un diabétique consomptif.

Nous ne pouvons donc déceler aucun parallélisme entre la valeur fonctionnelle des 2 sécrétions externe et interne du pancréas; de plus, le diabétique simple, comme le diabétique consomptif, peuvent ou non présenter une sécrétion externe normale.

Xanthome diabétique (332).

A propos d'un cas de xanthome diabétique, nous discutons la physiologie pathologique de cette manifestation et nous montrons qu'elle peut disparaître ou réapparaître avec les écarts de régime lorsqu'on dépasse le coefficient d'assimilation hydrocarbonée.

Diabète et grossesse (334).

L'existence de sucre dans l'urine d'une femme enceinte peut tenir à des causes très diverses; il peut s'agir de lactosurie ou de glycosurie, ou parfois encore des deux simultanément. La présence de glycose est loin de comporter un pronostic toujours défavorable, mais il faut suivre les malades un temps assez long après leur grossesse, le diabète vrai pouvant évoluer tardivement. Nous discutons également la valeur de l'acidose chez les femmes enceintes glycosuriques et nous montrons les heureux effets de l'insuline.

Diabète syphilitique (263-333).

Le diabète peut être d'origine syphilitique ; nous en rapportons une première observation typique en 1922 et une série d'autres ensuite.

Dans un travail d'ensemble, nous étudions la fréquence de ce type de diabète, son mode d'évolution, son traitement. Nous insistons sur la nécessité d'un examen très minutieux du sujet et sur l'importance de certains critériums pour affirmer la nature syphilitique du diabète. Nous concluons à la réalité de l'existence du diabète syphilitique, mais nous ne le pensons pas très fréquent.

II. — PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU DIABÈTE

A. — *Glycémie.*

Le sucre protéidique chez les diabétiques (204).

Nous signalons, ce qui n'avait jamais encore été noté, les variations du sucre protéidique chez certains diabétiques, et nous insistons sur l'importance de son étude systématique.

Nos observations ont porté sur un très grand nombre de diabétiques; nous avons ainsi étudié la glycémie protéidique chez plus de deux cents diabétiques, notant ses variations suivant les formes cliniques du diabète, les complications, recherchant l'influence de certains régimes, celle des injections d'insuline et de divers médicaments.

Indice glycémique de tolérance (230).

Chaque diabétique a un indice glycémique qui lui est propre.

Un chiffre élevé de cet indice est en rapport avec un pronostic réservé.

La valeur de l'indice glycémique protéidique, qui n'avait pas été envisagée jusqu'ici, paraît revêtir un intérêt tout particulier.

L'étude de l'indice glycémique donne le moyen de suivre des modalités de diabète que le simple examen des urines ne permet pas d'envisager.

Quelques modifications du plasma sanguin et de l'urine au cours du jeûne chez le diabétique (249).

Chez le diabétique acidosique, sous l'influence du jeûne :

1° Les protéines augmentent dans la plasma veineux; cette augmentation porte principalement sur le sérumalbumine, contrairement à ce qui s'observe, d'après les auteurs, dans le jeûne de l'individu normal;

2° Le sucre libre et le sucre protéidique du plasma diminuent

dans les cas les moins graves, mais ces corps augmentent, au contraire, s'il y a imminence de coma;

3° Le sucre urinaire diminue notablement et peut même disparaître.

L'acétone, les acides diacétique et β oxybutyrique subissent des variations globales caractérisées par une baisse d'autant plus marquée que leur taux primitif est plus élevé; les variations des acides cétoniques et celles de l'acide cétogène, ne sont pas toujours parallèles; un dosage portant exclusivement sur l'acétone et l'acide diacétique est donc notoirement insuffisant.

Chez le diabétique acidosique, le jeûne semble favoriser l'assimilation des corps cétoniques et cétogènes; la mesure de cette utilisation, rapprochée de certaines modifications du plasma, permet de régler le pronostic.

Les effets de la ponction lombaire sur la glycémie et la glycosurie chez les diabétiques.

Lhermitte et Fumet ont noté la constance de la chute de la glycosurie et de la polyurie chez les diabétiques.

Avec Mlle Dreyfus Sée nous avons repris ces expériences, en les complétant par l'examen de la glycémie.

En nous plaçant dans des conditions d'observations très strictes, nous avons fréquemment noté chez certains diabétiques une baisse notable de la glycémie; par contre, le volume des urines et le taux du sucre urinaire sont rarement modifiés.

Nos recherches ne confirment donc pas les travaux de Lhermitte et Fumet.

Le Pouvoir glycolytique dans le sang des diabétiques (336).

R. Lépine a prétendu que la glycolyse est beaucoup moins active dans le sang de l'homme diabétique. Denis et Giles (1923), puis Thalhimer et Perry (1923) ont même soutenu que la diminution du pouvoir glycolytique en cas de diabète, était en gros proportion-

nelle au degré d'évolution de la maladie chez l'individu considéré.

Cette assertion a été combattue par divers auteurs, Tolstoï, Burger et en particulier par Cajori et Crouter; dans un travail récent (1924) Mauriac, en utilisant une technique assez spéciale, n'a noté que très inconstamment un abaissement du pouvoir glycolytique du sang. Nous avons été amenés également par nos recherches avec H. Bierry et Kourilsky sur la glycolyse, à reprendre cette question.

Nous avons suivi la même technique que précédemment en étudiant la glycolyse en action chez le chien dépancréaté; le sang de la veine recueilli aseptiquement, est défibriné, puis réparti dans des vases stériles et abandonné à l'étuve à 38°, pendant un temps variant de 1/2 heure à 24 heures. On s'assure par le contrôle bactériologique (ensemencement) que les opérations ont bien été conduites aseptiquement.

Dosages. — Les évaluations du sucre libre et du sucre protéidique ont porté sur le sérum obtenu par centrifugation. Nous utilisons des quantités importantes de sérum afin d'éviter les causes d'erreur. Les techniques employées ont été celles déjà décrites pour le plasma sanguin : désalbuminisation par le nitrate mercurique (Bierry et Portier), dosage du sucre par la méthode de G. Bertrand.

Nos recherches ont porté sur le sang de 20 diabétiques (diabète simple et diabète avec acidose) et sur le sang de chiens dépancréatés.

Nous exposons simplement les faits, nous réservant de revenir ultérieurement sur les interprétations concernant les mutations de glucose.

Voici quelques chiffres à titre d'exemple :

	Sucre libre p.1000 de sérum en grammes.	Sucre protéidique p.1000 de sérum en grammes.
	—	—
1°) Après 1 h. 30 à 38°.		
Gr... (diabète avec acidose), avant	3,16	1,65
Après 1 h. 30	2,89	1,81
Au... (diabète avec acidose), avant	4,02	2,49
Après 1 h. 30	4,02	2,49

	Sucre libre p.1000 de sérum en grammes.	Sucre protéidique p.1000 de sérum en grammes.
2°) Après 2 heures et 24 heures à 38°.		
De Pau... (diabète avec acidose), avant	1,99	1,47
Après 2 heures	1,44	1,52
Ducr.. (diabète avec acidose), avant	3,09	1,43
2 heures après	2,70	1,42
24 heures après	0,70	1,87
Cl... (diabète simple), avant	3,16	0,74
2 h. 30 après	1,59	1,26
24 heures après	0,10	1,70
Bern... (diabète avec acidose), avant	3,27	1,30
2 heures après	2,85	1,60
24 heures après	0,90	1
Gass... (diabète agec acidose), avant	3,30	1,62
2 heures après	3	1,57
3°) Après 3 heures et 24 heures à 38°.		
Mart... (diabète simple), avant	2,21	1,96
Après 3 heures	1,69	1,37
Après 24 heures	0,65	1,77
Morz... (diabète simple), avant	2,31	0,85
Après 3 heures	1,89	0,63
Après 24 heures	1,08	1,23
Del... (diabète avec acidose), avant	3,72	2,31
Après 3 heures	3,36	2,20
Après 24 heures	2,30	1,76

Ces tableaux montrent que, dans le sang des diabétiques, défibriné et gardé aseptiquement à l'étuve à 38°, le sucre libre disparaît d'une manière continue; généralement, la glycolyse est déjà accusée au bout de deux heures, son intensité est, du reste, variable avec la teneur en sucre du sang et le sang lui-même des divers sujets. A mesure que le sucre libre disparaît, le sucre protéidique peut augmenter ou diminuer, mais le sucre total n'en subit pas moins une diminution au cours de la glycolyse.

Dans les cas très rares où on n'a pas observé, dans les deux premières heures, de disparition du sucre libre, il n'y a pas eu changement dans le sucre total.

L'insuline a-t-elle une action activante sur la glycolyse?

Dans le but de vérifier cette hypothèse, des expériences ont été pratiquées parallèlement sur le même sang additionné ou non

d'insuline; à cet effet, nous utilisions une insuline en poudre, purifiée (préparée avec A. Desgrez et H. Bierry), dont nous avions vérifié la grande activité *in vivo*.

Les effets obtenus ne diffèrent pas de ceux que nous avions constatés sur le sang d'individus normaux.

B. — *Seuil du glucose et ses variations dans le diabète (202).*

Nous avons étudié systématiquement les variations du seuil du glucose chez un grand nombre de diabétiques.

La seule élévation du seuil n'a pas en elle-même une valeur pronostique absolue.

1° Un seuil élevé n'est pas nécessairement corrélatif d'un diabète rebelle au traitement diététique; un seuil moyennement élevé ne correspond pas nécessairement à un diabète bénin.

2° La mobilité du seuil est plus importante au point de vue pronostique et thérapeutique que sa seule élévation.

3° Les rapports entre l'élévation du seuil et le degré de la glycosurie ont également une valeur pronostique et thérapeutique : si le seuil est élevé et la glycosurie nulle ou très faible, le pronostic est habituellement défavorable; si le seuil reste bas et la glycosurie élevée, le pronostic est meilleur, pourvu que le seuil jouisse d'une certaine mobilité.

Le seuil est très différent d'un diabétique à un autre; l'excès sur le seuil est parfois insuffisant à faire comprendre les variations de la glycosurie.

Le rein joue certainement un rôle important dans les modifications de l'excrétion du glucose et de l'état de glycémie; malheureusement, nous ignorons complètement ce qu'est en réalité *le seuil* et sous quelles influences physiologiques il varie. L'hypothèse intéressante d'Ambard et Chabanier concernant un rapport entre le seuil glycémique et l'acétonurie, constituant ce qu'ils ont dénommé glycémie critique, se heurte à notre avis à de multiples objections. Nous en signalerons simplement une : un certain nombre de diabé-

tiques, avec un chiffre élevé de glycémie, ont de l'acidose urinaire; celle-ci disparaît, lorsque la glycémie s'abaisse.

C. — *Acidose.*

État d'acidose. Méthode d'épreuve et traitement (271).

Il y a lieu de distinguer hyperacidité urinaire, acétonurie et acidose.

L'état d'acidose rencontré chez divers diabétiques, brightiques azotémiques est décelé par l'épreuve du bicarbonate de soude (méthode de Sellards, modifiée par Walter Palmer et Henderson), à laquelle nous ajoutons le dosage de CO^2 urinaire libre et combiné.

La réponse au bicarbonate de soude peut être suivie par les variations urinaires de l'acidité ionique et de l'acidité carbonique.

Dans le traitement de l'état d'acidose, il faut donner des bicarbonates alcalins, à doses répétées et suffisantes pour que la réaction de l'urine se maintienne au voisinage de celle du sang à l'état normal.

L'obtention d'une réaction urinaire correspondant à une hyperalcalinité marquée n'est pas exempte de dangers pour certains malades.

Les études récentes sur l'alcalose sont venues apporter une confirmation importante à nos conclusions précédentes.

Acidose du jeûne hydrocarboné et acidose diabétique (282).

Le *jeûne hydrocarboné* et le *jeûne absolu* constituent deux états totalement différents.

Par contre, aucune raison clinique, étiologique ou chimique ne permet d'établir une distinction radicale entre l'acidose du *jeûne hydrocarboné* et l'acidose du diabétique. La privation d'hydrates de carbone, de même qu'une utilisation défectueuse de ces corps, entraîne une insuffisance de blocage et de combustion des corps cétogènes qui se traduit par une élimination exagérée d'acétone, d'acides acétylacétique et β-oxybutyrique; l'excrétion de ces corps

constituant le syndrome essentiel et caractéristique. Dans l'acidose diabétique comme dans celle du jeûne, c'est le facteur hydrate de carbone qui est prépondérant.

Importance du dosage de l'acide β-oxybutyrique dans l'appréciation de l'acidose (268, 325, 331).

L'élimination des corps cétoniques (acétone et acide acétylacétique) et de l'acide β-oxybutyrique sont loin d'être toujours parallèles, le dosage de chacun d'eux est indispensable pour apprécier le degré d'acidose. Une étude basée sur la seule appréciation des corps cétoniques est forcément incomplète et peut être entachée de graves erreurs.

La tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire comme méthode d'appréciation de l'acidose dans le diabète (232, 233).

Nous avons utilisé la technique et l'appareil de Fredericia; le dosage donne en clinique des renseignements faciles à obtenir et en rapport avec le degré d'acidose des sujets.

La *valeur* de cette constatation demande cependant à être interprétée.

Un certain nombre de causes peuvent influer sur le chiffre que l'on obtient, et qui peut, sans doute, n'être pas uniquement fonction de l'acidose.

Nous avons étudié avec Bordet, en même temps que le CO^2 alvéolaire, l'ammoniaque urinaire, les corps acétoniques totaux urinaires l'acétone et l'acide diacétique d'une part, l'acide β oxybutyrique de l'autre; nous avons recherché également l'influence de l'alimentation, du degré de la glycémie et de la glycosurie. Nous attirerons l'attention sur les faits suivants :

1° L'état du parenchyme rénal paraît influer sur la tension du CO^2 alvéolaire. Des sujets atteints de néphrite chronique azotémique sans acidose chimiquement appréciable, accusent une tension en CO^2 relativement basse.

Pareille constatation fut faite chez un sujet atteint de diabète complexe avec néphrite azotémique.

2° Le jeûne a certainement une répercussion sur la tension du CO^2 alvéolaire. On sait que chez l'individu normal, pendant le jeûne, la quantité de CO^2 éliminée par le poumon diminue. En sorte que, lorsqu'on met un sujet au jeûne, la tension de CO^2 baisse. Chez le diabétique acidosique, sous l'influence du jeûne, la quantité de CO^2 exhalé doit donc également baisser; par contre, le jeûne agissant sur les phénomènes d'acidose, jusqu'à les faire même disparaître dans certains cas, on doit donc, dans l'appréciation du chiffre de CO^2 obtenu, tenir compte de ces deux facteurs agissant de façon inverse.

3° D'autres causes paraissent intervenir : l'état du parenchyme pulmonaire, l'ingestion de bicarbonate de soude, etc.

Le *chiffre normal* pouvant servir de base pour la recherche de la tension du CO^2 alvéolaire oscille, d'après Fredericia et Joslin, entre 5,3 à 6,3 (en volume) ou 38 à 45 millimètres de Hg. Un certain écart existe donc normalement. Il en résulte que, dans la pratique, on ne devra tenir compte, pour comparer des individus différents entre eux à ce point de vue, que de différences notables. D'autre part, les variations chez un même sujet auront certainement une plus grosse importance.

Ces réserves une fois faites, on peut admettre que la tension de CO^2 alvéolaire fournit, en cas d'acidose, les renseignements suivants, qu'on peut schématiser ainsi :

Diabète sans acidose.	Chiffre avoisinant la normale (abstraction faite de lésions rénales concomitantes).
Légère acidose	32 à 38
Moyenne acidose	28 à 32
Acidose grave . . . . au-dessous de	28

La *valeur pronostique* du chiffre obtenu est telle qu'une tension très basse, aux environs de 20, est presque fatale. Joslin, par exemple, fait remarquer que la plus forte baisse de tension qu'il ait constatée, sans qu'il ait noté d'accidents mortels, est de 15; il s'agirait là de faits exceptionnels. En cas de coma, la tension peut atteindre, d'après lui, les chiffres de 8 à 10.

Nos recherches corroborent pleinement les constatations précédentes.

Dans un cas de diabète consomptif qui s'est terminé très rapidement par le coma, le chiffre obtenu a été de 17 et, la veille de la mort, de 5 millimètres.

Par contre, les diabétiques consomptifs qui présentaient, malgré un Gerhardt nettement positif, une tension de CO^2 alvéolaire entre 26 et 34, ont vu secondairement leur état s'améliorer, en même temps que la tension de CO^2 remontait.

Nous sommes donc en droit de conclure que cette méthode d'investigation clinique présente un intérêt pronostique certain et qu'elle peut fournir des renseignements de premier ordre pour l'établissement du pronostic et de la thérapeutique du diabète.

D. — *La salive chez les diabétiques* (203).

Notre étude avec L. Binet sur la salive chez les diabétiques nous permet de conclure :

1° A des caractères particuliers de la salive chez les diabétiques; peu abondante, elle est souvent visqueuse, assez fréquemment acide, et peut, dans certains cas, contenir du glucose en proportions notables;

2° A la démonstration expérimentale de l'élimination du sucre par les glandes salivaires chez des animaux dont on a élevé le taux du sucre sanguin, soit par injection intraveineuse de glucose, soit par dépancréatisation totale;

3° A l'existence clinique d'une *glycosialorrhée*, pouvant accompagner une glycosurie, ou alterner avec elle, ou exister à l'état isolé, sans apparition de sucre dans les urines.

E. — *Créatine et créatinine urinaires chez les diabétiques* (153, 164).

Nous avons tout d'abord recherché l'influence de la présence dans l'urine d'acide acétylacétique sur le dosage exact de la

créatinine et de la créatine par la méthode colorimétrique de Folin.

Nous avons ensuite étudié avec L. Binet et Deffins chez un certain nombre de diabétiques, le mode d'excrétion de la créatine, de la créatinine et de la créatinine totale, les sujets étant mis à un régime sans créatine.

Le diabète consomptif se caractérise par une forte excrétion de créatine; un chiffre élevé de celle-ci comporte toujours un pronostic grave. La créatinurie a donc une certaine valeur comme signe pronostique et diagnostique.

Le diabète simple peut, mais inconstamment, présenter de la créatinurie; celle-ci est, en général, de faible importance.

La recherche de la créatine et de la créatinine urinaire permet de nous rendre compte de l'état du métabolisme azoté endogène des diabétiques.

F. — *Carbone résiduel dans le plasma sanguin* (290).

Avec H. Bierry et Vivario, nous avons étudié corrélativement chez certains diabétiques dans le sang : l'urée, le sucre libre, le carbone total, le carbone résiduel, les rapports $\frac{\text{carbone albumine}}{\text{carbone résiduel}}$, $\frac{\text{carbone résiduel}}{\text{N résiduel}}$.

Les chiffres de carbone résiduel sont beaucoup plus élevés chez le diabétique que chez le sujet normal : 5,99, — 6,78 au lieu de 3,52, — 3,50 pour 100 grammes d'extrait.

III. — LES TROUBLES DE LA NUTRITION ET LE TRAITEMENT DU DIABÈTE

Le trouble de la nutrition dans le diabète réside essentiellement dans un abaissement du coefficient d'assimilation des H. de C., et c'est cet abaissement du coefficient d'assimilation qui servit d'idée directrice à la cure de Bouchardat.

Mais pour que l'animal ou l'homme puisse tirer un parti conve-

nable des aliments ingérés, il faut qu'il existe un *équilibre* entre les divers constituants de la ration; il y a *interpénétration* entre les produits de dégradation des différentes variétés d'aliments. Tous les éléments d'une ration sont solidaires.

On s'explique dès lors qu'un trouble portant sur l'un quelconque des facteurs alimentaires retentisse sur l'assimilation des autres; il existe donc dans le diabète, à côté du trouble du métabolisme hydrocarboné et *subordonné à lui*, un trouble portant sur le métabolisme des graisses, des protéines et très probablement des sels minéraux et des vitamines.

Nous avons très longuement étudié l'importance de cet équilibre au point de vue de la physiologie pathologique et du traitement du diabète.

Enfin, nous poursuivons depuis deux ans des recherches non seulement expérimentales mais cliniques sur ce merveilleux agent thérapeutique découvert par Mc. Léod, Banting et Collip : l'insuline.

Telles sont les trois grandes idées directrices de nos travaux concernant l'étude de la nutrition et le traitement du diabète.

Une partie notable de ces recherches ont été effectuées en collaboration avec Desgrez et Bierry.

Nous exposerons successivement nos travaux de physiologie pathologique et de thérapeutique.

1° *Sur le métabolisme des H. de C. chez les diabétiques.*

2° *Sur le métabolisme des albuminoïdes.*

3° *Sur le métabolisme des graisses.*

4° *Sur les régimes équilibrés.*

5° *Sur les sels minéraux et les vitamines.*

6° *Sur les cures diététiques.*

7° *Sur le traitement médicamenteux.*

8° *Sur l'insuline.*

A. — *Métabolisme des hydrates de carbone.*

Coefficient d'assimilation hydrocarbonée : Coefficient quantitatif et qualitatif (132).

On appelle coefficient d'assimilation hydrocarbonée la quantité d'hydrates de carbone qu'un diabétique peut ingérer sans présenter de glycosurie; le coefficient d'assimilation est différent d'un diabétique à un autre et il subit chez un même diabétique des variations à *long terme* et à *court terme*.

Il existe deux variétés de coefficient d'assimilation pour les H. de C. : le coefficient *quantitatif* et le coefficient *qualitatif*. Tout diabétique, comme l'avait indiqué Bouchardat, a son coefficient personnel d'utilisation des H. de C.; au point de vue quantitatif comme au point de vue qualitatif, « chaque malade a son équation idiosyncrasique pour chaque aliment glycogénique en particulier ».

Tolérance paradoxale du diabétique pour les H. de C. (162)

La tolérance paradoxale hydrocarbonée (qui constitue une exception à la règle habituelle) réside dans ce fait qu'un diabétique, qui ne peut supporter qu'une quantité déterminée d'H. de C. sans avoir de glycosurie, pourra ingérer une quantité de beaucoup supérieure à sa limite de tolérance, sans voir sa glycosurie s'élever en proportion directe de la dose prise. Nous distinguons la tolérance paradoxale *secondaire* qui dépend de la qualité de l'H. de C. ingéré et du régime azoté suivi et la tolérance paradoxale *primitive* dont le mécanisme paraît plus complexe au point de vue thérapeutique. Cette tolérance paradoxale est importante à connaître; si le diabétique a un coefficient relativement élevé, mieux vaut le maintenir aglycosurique; si le diabétique a un coefficient assez bas, mieux vaut lui donner un régime moins sévère tout en le laissant légèrement glycosurique. Pour le diabète consomptif, il y a tout intérêt à profiter de cette tolérance paradoxale.

Valeur de la pomme de terre comme aliment chez le diabétique (114-119-145-146).

Nous avons étudié systématiquement dans une série de publications la valeur de la pomme de terre dans l'alimentation du diabétique. A la suite d'une communication retentissante de Dujardin-Beaumetz et des travaux de Mossé, on a tendance à permettre aux diabétiques la pomme de terre *sans en limiter la* dose; on a même dit qu'il existait une véritable cure parmentière dans le diabète.

Voici les conclusions auxquelles nous sommes arrivé :

1° Chez le plus grand nombre de diabétiques, la pomme de terre doit être considérée comme un aliment comparable *à n'importe quel hydrate de* carbone. Elle doit être administrée en se basant sur les règles émises par Bouchardat pour toute nourriture renfermant des H. de C.

On sait que la pomme de terre renferme beaucoup d'eau; sous un fort volume, elle ne contient donc qu'une quantité relativement peu élevée d'H. de C. (environ 20 grammes pour 100); il en résulte que si on prend la pomme de terre au prorata des H. de C. qu'elle renferme, on pourra donner au diabétique pour une même dose d'H. de C. une quantité beaucoup plus élevée par exemple de pommes de terre que de pain.

20 grammes d'H. de C. = 100 grammes de pommes de terre = 38 grammes de pain.

2° La pomme de terre semble jouir, dans certains cas, de propriétés d'assimilation qui lui sont particulières.

A dose égale d'H. de C. certains diabétiques supportent mieux la pomme de terre que le pain.

Il ne s'agit ici, en réalité, que *d'une des nombreuses applications de cette loi générale de Bouchardat* : « Chaque malade à son équation idiosyncrasique pour chaque aliment glycogénique en particulier ». Il est inexact de dire que c'est toujours la pomme de terre qui est la mieux tolérée des féculents; le fait est fréquent, mais non constant; nous avons observé maints diabétiques qui supportaient

mieux à doses égales d'H. de C. le pain, d'autres les fruits, d'autres les légumes secs, etc.

Régime lacté (158).

Le lait se comporte chez le diabétique comme tout aliment hydrocarboné, c'est-à-dire qu'il possède son coefficient *quantitatif* et *qualitatif* d'assimilation. Il doit donc être prescrit au diabétique d'une façon générale au prorata de la quantité d'H. de C. qu'il renferme. Il existe cependant quelques indications spéciales du régime lacté.

Levulose

Diabète, acide β oxybutyrique et levulose (274).

Les divers sucres ne sont pas indifféremment interchangeables dans la ration ; l'équilibre de l'organisme demeure, dans une certaine mesure, conditionné par la structure moléculaire de l'aliment. Il est devenu nécessaire de considérer une spécificité alimentaire, au sens chimique du mot.

L'ingestion de lévulose permet de remédier à certains accidents du métabolisme ; son emploi, chez le diabétique, en général, fournit un moyen de prévenir et de combattre l'élimination de l'acide β-oxybutyrique. La tolérance hydrocarbonée d'un diabétique étant déterminée, il suffit de faire entrer, pour une part, associé à des phosphates et au facteur B, le lévulose dans la quantité maxima d'hydrates de carbone que le malade peut encore assimiler.

Quand l'organisme diabétique présente une incapacité presque complète à transformer le dextrose en glycogène, il conserve encore la faculté d'intervertir la polarité de certains sucres lévogyres, le *d*-fructose en particulier, et d'en faire du glycogène droit (Minkowski, von Noorden). Il est donc logique de penser que les hexoses, avant de s'accumuler dans l'organisme à l'état de glycogène passent par des phases successives d'isomérisation et d'énolisation et qu'au cours de ces étapes successives, le lévulose se trouve moins

éloigné du glycogène que le *d*-glucose (Cremer, de Meyer, Isaac).

D'autre part, si le diabétique acidosique utilise mal l'acide β-oxybutyrique gauche qu'il élimine constamment, il reste toutefois capable de brûler la forme droite de cet acide.

L'hypothèse, émise par Marriott, d'un rapport de cause à effet entre l'absence de glycogène, chez certains diabétiques, et le manque d'utilisation, de l'acide lévogyre, est plausible. Il suffit d'admettre que le métabolisme de l'acide *l*-β-oxybutyrique est conditionné par un blocage préalable avec la forme α du *d*-glucose, forme qui est fournie de façon incessante à l'organisme par la désintégration du glycogène. Celui-ci, en effet, est susceptible de donner successivement un glucobiose α et les deux formes tautomères α et β du *d*-glucose. Cette hypothèse expliquerait également pourquoi, dans les expériences de perfusion (Embden et Wirth), avec un même corps cétogène, on obtient, suivant la richesse en glycogène du foie perfusé, plus ou moins de « corps acétoniques ».

Si cette hypothèse est fondée, l'ingestion de lévulose doit amener une diminution dans l'élimination de l'acide β-oxybutyrique, chez le diabétique acidosique. C'est ce que l'expérience démontre.

Le levulose dans le traitement du diabète (274, 276, 282).

Nos travaux ont porté d'une part, sur les modifications du coefficient d'assimilation hydrocarbonée chez le diabétique simple et le diabétique consomptif; d'autre part, sur les variations d'élimination des « corps acétoniques » et de l'acide β-oxybutyrique chez le diabétique acidosique.

Chaque diabétique possède vis-à-vis du levulose une capacité d'assimilation plus ou moins marquée; certains sujets assimilent mieux le levulose que le glucose.

Ce problème de l'utilisation du levulose chez le diabétique a déjà fait l'objet d'un certain nombre de travaux (Kulz, Minkowski, Achard, etc.).

B. — *Métabolisme des albuminoïdes chez les diabétiques.*

La viande chez les diabétiques (135, 147, 163).

L'alimentation carnée a une influence sur le coefficient d'assimilation pour les H. de C. des malades atteints de diabète simple.

Cette influence est loin d'être minime; elle ne peut cependant être comparée comme importance à celle des H. de C.

Contrairement à ce qui existe pour les H. de C., l'alimentation carnée n'influence pas toujours la glycosurie.

Par contre, cette influence est loin de constituer une exception puisque, sur dix-sept malades, nous l'avons retrouvée à des degrés divers, chez quatorze d'entre eux;

1° Cette influence de l'alimentation carnée n'est pas constante dans un cas déterminé de diabète;

2° Chez certains malades, l'alimentation carnée, loin d'aggraver la glycosurie, a coïncidé avec une baisse de celle-ci. Doit-on ici parler d'une influence favorable de la viande, nous n'oserions l'affirmer, le nombre de nos observations étant encore insuffisant;

3° Cette cessation ou cette réduction de la glycosurie sous l'influence de la cessation ou de la réduction de l'alimentation carnée peut conduire à des indications thérapeutiques intéressantes. Nous en retiendrons deux :

a) Il est certain que, chez quelques diabétiques dont la glycosurie, après réduction hydrocarbonée, se maintient à un chiffre fixe quoique peu élevé, la suppression de la viande pourra amener la cessation de la glycosurie. Mais il ne faut pas oublier cependant que le diabétique doit avoir une ration d'entretien suffisante et il ne supporterait que difficilement pendant longtemps un régime de famine; celui-ci pourrait même être dangereux pour lui.

b) D'autre part, on pourra, chez certains diabétiques, élever la dose d'hydrates de carbone à ingérer en diminuant la quantité de viande. Cette façon de procéder, pourvu que le poids du sujet se maintienne assez fixe, n'aura que des avantages. Mais il faudra toujours, en procédant à ces substitutions, se garder de tout abso-

lutisme; il s'agit là, non pas d'une loi générale, mais de cas d'espèces; on fera donc bien d'étudier pour chaque malade son mode spécial de réaction vis-à-vis des aliments carnés et de procéder à des examens fréquents d'urine.

De l'influence de l'alimentation azotée sur le coefficient d'assimilation des H. de C. dans le diabète simple (136).

1° L'alimentation hyperazotée carnée a abaissé fréquemment le coefficient d'assimilation hydrocarbonée et élevé la glycosurie;

2° L'alimentation hyperazotée végétale n'a pas eu toujours constamment cet effet;

3° Il semble exister une différence entre les albumines animales et végétales au point de vue de leur action sur le coefficient d'assimilation hydrocarbonée;

4° En ce qui concerne les albumines végétales, il semble bien que leur action varie avec les malades et que celle-ci n'est pas sous la dépendance de leur teneur en azote. Un régime relativement pauvre en azote a amené une glycosurie plus forte qu'un régime très fortement azoté. Nous utilisons pour ce dernier régime le soja. Dans d'autres cas, l'effet a été inverse.

C. — *Métabolisme des graisses chez les diabétiques.*

Les corps gras dans la ration du diabétique (325-331).

1° *Les proportions de corps gras dans un même régime doivent varier avec les divers malades.*

Nous concluons de nos recherches :

a) Que chez les diabétiques dont la tolérance hydrocarbonée est très faible, et par suite l'acétonurie importante, les variations de la quantité de graisses contenues dans la ration influent d'une façon très nette sur la grandeur d'excrétion du taux des corps acétoniques et de l'acide cétogène.

b) Qu'il existe, pour chaque sujet, une quantité optima de graisses

en relation avec la quantité d'albuminoïdes et d'H. de C. renfermés dans la ration; les effets provenant de l'adjonction des corps gras sont en relation intime avec le degré du trouble nutritif et la composition de la ration; on s'explique ainsi les variations individuelles.

2° La *structure chimique* des corps gras, contenus dans la ration, influe sur les effets produits chez les diabétiques.

Nous avons comparé l'effet du beurre riche en acides pairs (oléique, palmitique, myristique, etc.) et celui de la graisse synthétique de Kahn « *intarvin fat* », glycéride d'un acide impair (margarique).

On peut admettre, d'une façon générale, que l'élimination des corps cétoniques et surtout de l'acide cétogène est beaucoup plus marquée après l'ingestion de corps gras, tels que le beurre qu'après celle de l'*intarvin fat*.

D. — *Régimes équilibrés (261, 264, 268, 273, 277, 318).*

Nous avons insisté, les premiers avec A. Desgrez et H. Bierry, sur la nécessité de *rapports* entre les protéines, les graisses et les hydrates de carbone de la ration, rapports variables avec la *structure* et la *fonction chimique* des constituants : nous avons, en outre, montré que, dans les quantités minima d'aliments azotés, hydrocarbonés et lipéiques de la ration d'entretien, la proportion indispensable d'aliments de chacun des trois groupes dépend de celle des deux autres, et, qu'en somme, les *minima* sont mobiles et liés entre eux.

Étendues aux diabétiques, ces recherches nous ont conduits à établir, dès 1921, ce que nous avons appelé les *régimes équilibrés*. Dans ces régimes, les protéines, les hydrates de carbone et les graisses doivent figurer en proportions telles que, tout en satisfaisant les équilibres azoté et cétogénique, la ration apporte encore un nombre convenable de calories.

L'École américaine (Allen, Joslin, etc.) a d'abord conseillé l'abstention de toute graisse, dans le régime du diabétique, pour la raison que ces substances sont génératrices de corps acétoniques. D'autres auteurs (Petren, Newburgh et Marsh, etc.) ont préconisé

des quantités importantes de corps gras et des proportions extrêmement faibles de protéines.

Nous ne saurions souscrire à cet exclusivisme : l'*équilibre* entre les divers constituants de la ration peut seul fournir un régime satisfaisant, dans les formes simples ou graves du diabète. Le régime, constituant le traitement de fond de cette maladie — qu'on y ajoute ou non la cure d'insuline — a donc une importance de premier ordre.

Corps gras et régimes équilibrés.

1° Chaque malade a besoin d'une quantité de corps gras qui lui est propre, mais qui est, en général, relativement faible dans les formes graves du diabète. La quantité de graisses à introduire dans la ration des diabétiques dépend de la constitution chimique de ces substances et de la proportion relative des protéines et des hydrates de carbone;

2° Le bilan des hydrates de carbone, tel qu'il est établi en clinique, de même que la marche de la glycosurie, ne donnent qu'une idée incomplète du métabolisme intégral des substances génératrices de sucre;

3° Dans le diabète grave, les régimes équilibrés doivent être établis, pour chaque sujet, d'après les analyses de sang et d'urine, portant sur l'azote total, le sucre, l'acide β-oxybutyrique et les corps cétoniques, le dosage seul de ces derniers *étant notoirement insuffisant*;

4° Même avec le concours de l'insuline, nous n'avons pu observer que très exceptionnellement la disparition totale de l'acide β-oxybutyrique, dans les formes graves du diabète consomptif.

Il est non douteux cependant que, grâce à l'insuline, on peut élever la quantité de graisses du régime et cela par suite de l'élévation du coefficient des H. de C.

Régime équilibré et acidose diabétique.

Avec une ration bien équilibrée et adaptée à chaque cas, l'élimination du glucose et des « corps acétoniques » peut, chez le

diabétique acidosique, tomber à un taux voisin de celui du jeûne, à condition de donner, progressivement et sans la dépasser, la quantité maxima d'hydrates de carbone qui peut être assimilée. C'est dans cette voie qu'il convient, selon nous, de chercher la solution du problème diététique pour le diabétique, et non dans la suppression exclusive des protéines, des graisses, ou même des sucres, comme l'ont proposé divers auteurs.

Le déséquilibre du régime résultant d'une surabondance de corps gras ou d'albuminoïdes peut créer chez le diabétique simple un état d'*acidose*, facilement *réductible* du reste, grâce au rétablissement de l'équilibre alimentaire. Cet état d'acidose comporte un pronostic tout différent de celui de l'acidose permanente du diabète consomptif.

Les régimes équilibrés : leur importance et leur rôle en pathologie (318).

Nous exposons tout d'abord la notion de l'équilibre alimentaire au point de vue physiologique ; nous étudions ensuite la notion de l'équilibre alimentaire dans ses rapports avec la pathologie : déséquilibre par vice d'alimentation, déséquilibre pathologique par troubles dans le métabolisme. Nous abordons ensuite les applications des données précédentes à la diététique du diabète.

Régime équilibré dans le diabète simple.

Dans le diabète simple, le coefficient d'assimilation pour les hydrates de carbone est *au-dessous* de la quantité habituelle de ces corps qu'un sujet ingère normalement. Tant que la quantité que le sujet peut assimiler reste au-dessus d'un certain taux qui représente le minimum d'hydrates de carbone indispensable pour que l'assimilation des albuminoïdes et des graisses puisse se faire, on peut considérer qu'il ne s'agit là que d'un trouble relativement peu grave. On peut combiner des régimes dans lesquels les minima soient satisfaits et la *ration d'entretien reste possible.*

Il faut cependant ici faire quelques remarques :

a) Nous avons vu qu'il y avait *interdépendance* entre les diffé-

rents aliments et qu'une ration élevée soit en graisses, soit en albuminoïdes, exigeait un minimum différent en hydrates de carbone. Il s'ensuit que si le diabétique simple ingère des quantités surabondantes d'albuminoïdes et de graisses, le minimum d'hydrates de carbone ne pourra être satisfait (puisque le sujet ne peut assimiler qu'une quantité limitée d'hydrates de carbone). Dès lors, chez le diabétique simple, une ration hypercarnée pourra influer sur le coefficient d'assimilation hydrocarbonée. Bouchardat avait insisté sur le danger de l'abus de la viande dans cette forme de diabète. Linossier et Lemoine, F. Rathery et Liénard avaient montré qu'un régime hypercarné ou même hyperazoté pouvait, dans certains cas, modifier le coefficient d'assimilation hydrocarbonée; bien plus, certaines substances paraissaient plus nocives que d'autres à ce point de vue. Tous ces phénomènes s'expliquent aisément si on se rappelle l'importance de l'interdépendance des différents éléments de la ration et l'influence réciproque des minima les uns sur les autres. Il est bien entendu qu'on ne devra pas oublier que les albuminoïdes et les graisses sont par elles-mêmes productrices d'une certaine quantité de sucre (glycérine des graisses, glucose de certains acides aminés).

b) On devra donner au diabétique simple, suivant l'heureuse formule de Bouchardat, la *quantité maxima d'hydrates de carbone qu'il peut assimiler*; on réduira ainsi l'éclosion possible de troubles portant sur le métabolisme des autres variétés d'aliments. Une proportion trop élevée de graisse par rapport aux autres constituants du régime, comme l'ont montré avec plus de précision nos expériences avec A. Desgrez et H. Bierry et celles de Schaffer, amène des phénomènes d'acidose.

c) Le *régime optimum* permettant au diabétique simple de rester aglycosurique, c'est-à-dire de métaboliser convenablement les hydrates de carbone, est indispensable à trouver. Car, si on laisse un diabétique simple avec une ration surabondante d'hydrates de carbone non assimilés, on voit survenir des troubles portant sur le métabolisme des albuminoïdes et des graisses, qui vont progressivement en s'aggravant.

Régime équilibré dans le diabète consomptif.

Le problème à résoudre est ici beaucoup plus délicat. Le trouble du métabolisme des hydrates de carbone est à ce point profond, que l'*abstention de tout hydrate de carbone dans la ration n'empêche pas la glycosurie*. La tolérance est par suite difficile à établir ; mais on ne saurait admettre que le coefficient d'assimilation soit *nul*. La proportion d'albuminoïdes et de graisses à introduire dans le régime est cependant ici d'autant plus importante à trouver que le trouble du métabolisme des graisses et parfois des albuminoïdes est tout particulièrement marqué.

Ces diabétiques éliminent constamment du sucre et des « corps acétoniques », même dans le jeûne.

Supprimer de la ration les graisses ou les protéines, sous le prétexte qu'elles sont productrices de ces corps, *ne saurait constituer une solution du problème diététique*. L'école américaine conseille l'abstention complète de toute graisse dans le régime; d'autres auteurs, celle des substances albuminoïdes. *Nous ne saurions souscrire à cet exclusivisme.*

Nous estimons, à la suite des recherches que nous avons entreprises avec A. Desgrez et Bierry, que l'*équilibre entre les différents constituants de la ration peut seul fournir un régime satisfaisant*. Nos expériences à ce point de vue sont très démonstratives; elles prouvent qu'une proportion déterminée des trois corps en qualité et en quantité peut seule amener chez ces diabétiques une réduction *durable* de la glycosurie et de l'excrétion des « corps acétoniques », comparable à celle du jeûne. Il est bien entendu que l'étude de l'acide β-oxybutyrique est à ce point indispensable que, dans certains cas, l'acide acétyl-acétique pouvant faire complètement défaut dans les urines, on en pourrait inférer des déductions tout à fait erronées quant à l'importance de l'acidose, si on ne faisait pas état de l'acide β-oxybutyrique.

Le *jeûne* amène bien, il est vrai, une réduction de la glycosurie et des « corps acétoniques » : nos expériences sont ici conformes à celles de Joslin et d'Allen; M. Labbé est arrivé également à des

résultats identiques. Mais, contrairement à l'école américaine, nous ne saurions considérer le jeûne comme pouvant servir de *traitement* et amener la guérison. Nous regardons simplement cette épreuve comme *utile* pour établir des *points de repère* concernant le métabolisme hydrocarboné.

Ce problème de l'équilibre des constituants de la ration, si important dans ce type de diabète, se complique également de ce fait, sur lequel nous ne pouvons insister ici, que les divers sucres, et les diverses graisses ne se montrent pas physiologiquement équivalents.

E. — *Les sels minéraux et les vitamines (297).*

Il doit exister un équilibre non seulement pour les 3 facteurs alimentaires, graisses, albumines et hydrates de carbone, mais encore pour les sels minéraux et les vitamines.

Nous avons étudié l'influence des phosphates minéraux et de la vitamine B.

La vitamine B, comme l'a montré notamment C. Funk influe sur le métabolisme des H. de C. Nous avons pu obtenir, en partant de la levure de bière une vitamine B, très active dont nous avons éprouvé l'efficacité chez le pigeon et la poule carencés. Quant aux phosphates, leur rôle doit avoir une importance considérable. On tend de plus en plus à admettre le rôle de l'acide hexone phosphorique dans le métabolisme du glucose et l'intérêt du lactacidogène, les recherches récentes sur le mécanisme d'action de l'insuline ont montré l'importance du phosphore et de ses variations à la suite de l'injection d'insuline. Nous avons été les premiers à insister dès 1923, sur la médication phosphatique dans le diabète et nous avons publié les résultats obtenus chez des diabétiques en associant les phosphates à la vitamine B.

F. — *Traitement général du diabète et cures diététiques (121, 190, 191, 214, 227, 237, 240, 286, 309, 349).*

Dans une série de travaux, nous avons étudié le traitement du diabète simple dans son ensemble.

La cure de Bouchardat et le traitement du diabète sucré. Diabète simple.

Reprenant les travaux de Bouchardat et son livre sur la glycosurie et le traitement du diabète sucré, nous montrons que dans le diabète simple, la cure proposée par Bouchardat est celle qui est encore le plus utilement prescrite. Elle est fondée sur les principes suivants :

Rendre le diabétique aglycosurique;

Donner au diabétique le *maximum de féculents* qu'il peut utiliser;

Utiliser fort peu les médicaments;

Prescrire de l'exercice et des soins d'hygiène.

Le diabète consomptif.

Le diabète consomptif, par contre, ne doit pas être traité par la cure de Bouchardat. Nous montrons que, chez de semblables sujets, la cure de restriction hydrocarbonée est néfaste. Il faut chercher un équilibre optimum pour les divers facteurs alimentaires. La découverte de l'insuline est venue apporter un facteur thérapeutique nouveau et très important pour le traitement de cette forme de diabète. Mais les prescriptions diététiques subsistent.

Les régimes de l'acidose (284).

Nous décrivons les différents régimes proposés contre l'acidose : les cures de restrictions relatives s'adressant soit aux hydrates de bicarbone, soit aux graisses, soit aux féculents et les cures de grande restriction (cure de Guelpa, cure d'Allen). Nous montrons l'intérêt qu'il y a à maintenir l'équilibre dans la ration et nous résumons les conseils pratiques concernant le régime à instituer.

G. — *Les médicaments dans le diabète.*

Traitement médicamenteux (324).

Nous posons, en principe, qu'aucun médicament ne guérit le diabète :

a) *Certains médicaments* ont été considérés comme agissant sur le trouble nutritif lui-même.

En dehors de l'insuline, il n'y a à retenir que les phosphates et la vitamine B.

L'antipyrine et la santonine dont nous avons fait une étude à la fois expérimentale et clinique, ne donnant que des résultats inconstants et passagers.

b) Certains médicaments sont utiles pour lutter contre les complications (médication symptomatique).

Nous discutons tout d'abord la valeur de la *médication alcaline* et nous montrons qu'il n'est pas indifférent de donner des doses excessives de bicarbonate de soude. L'alcalose constitue un véritable danger. Nous avons, avec Desgrez et Bierry, insisté sur l'importance qu'il y avait à donner des alcalins en quantités *suffisantes, mais non surabondantes*; il faut que la réaction de l'urine se maintienne au voisinage de celle du sang à l'état normal. Nous avons étudié à ce point de vue les modifications du Ph et le dosage du CO^2 libre et combiné avant et après l'ingestion, d'une dose déterminée de bicarbonate de soude.

Certains toniques généraux peuvent être utiles comme médication adjuvante.

Les *toniques cardiaques* constituent par contre dans certaines manifestations du diabète, et plus particulièrement dans le collapsus cardiaque et le coma acidosique, une médication indispensable.

Les injections intraveineuses de bicarbonate de soude dans le coma diabétique (118).

Nous exposons la méthode des injections intraveineuses de bicarbonate de soude dans le coma, telle qu'elle avait été préconisée.

par Magnus Levy. Nous en discutons les résultats et montrons la fréquence des échecs thérapeutiques. Nous rapportons également les accidents relevant de l'emploi de ces injections.

Antipyrine chez les diabétiques.

Nous avons étudié systématiquement avec Kourilsky, l'action de l'antipyrine chez les diabétiques.

Mettant les malades à un régime fixe et identique, nous cherchions les modifications de la glycémie et de la glycosurie après l'ingestion d'antipyrine à la dose de 2 et 3 grammes par jour pendant 4 à 5 jours; la réduction de la glycosurie a été inconstante, en tous cas toujours minime et temporaire. Le sucre réapparaissait à son ancien taux dès qu'on cessait l'administration du médicament.

Quant à la glycémie, elle subissait une baisse assez notable en ce qui concernait le sucre libre, sensible 2 heures, 4 heures et même 24 heures après.

Le sucre protéidique présentait souvent au contraire une élévation assez nette; mais cette hyperprotéidoglycémie était toujours assez modérée.

Ces deux effets paraissent également transitoires.

Voici quelques chiffres obtenus à titre d'exemple :

	GLYCOSURIE		GLYCÉMIE			
			S. LIBRE		S. PROTÉIDIQUE	
	avant.	après.	avant.	après.	avant.	après
Mad. Nag..	16,3	13,56	2,67	1,99	1,03	1,39
Mad. Delb.	11,9	11,4	2,79	2,52		
Mad. Prad.	11,2	7,65	2,41	1,59	0,96	1,24
Mad. Del.	12,8	7,84	3,10	1,76	0,98	1,34

Santonine chez les diabétiques.

Nous avons recherché avec Mlle Dreyfus Sée, avec une technique identique à celle employée pour l'antipyrine, l'action de la santonine, nous avons dû pour avoir un effet net administrer de fortes doses de santonine 15 à 18 centigrammes. Nous avons noté une baisse inconstante de la glycosurie et de la glycémie sucre libre.

Toujours l'effet a été temporaire et cessait dès qu'on ne prescrivait plus le médicament.

Station thermale chez les diabétiques (286).

Nous exposons les indications générales des cures thermales chez les diabétiques et les contre-indications. Nous montrons l'action de la cure et donnons des précisions concernant le choix des stations chez les différents types de diabétiques.

H. — *Insuline.*

Son emploi chez les diabétiques (289-291-295-297-298-300-302-305-307-309-312-316-321-326-331).

Les effets généraux de l'Insuline chez le diabétique.

Elle provoque :

a) Une baisse de la glycémie chez l'animal et l'homme; elle diminue ou supprime la glycosurie chez le diabétique.

b) Il y a élévation de la tolérance pour les hydrates de carbone.

c) On constate une diminution et même une disparition des corps acétoniques.

d) Il y a rétablissement de l'équilibre azoté.

Les effets sont passagers. — Aucun cas probant de guérison définitive d'un diabétique n'a pu encore être observé par nous. — On peut arriver à prolonger les effets de la cure par un régime bien équilibré et l'ingestion de lévulose et de vitamine B.

L'insuline ne se substitue pas au régime; nous insistâmes des

premiers sur l'importance du régime équilibré dans la cure de l'insuline.

Le médicament peut produire certains accidents; les uns peuvent tenir à l'hypoglycémie, ils sont facilement curables et passagers; d'autres plus sérieux peuvent tenir à des impuretés de la préparation, d'où l'intérêt de n'utiliser jamais que des insulines très purifiées.

A quels diabétiques doit-on prescrire l'insuline?

La plupart des diabétiques simples, et ce sont de beaucoup les plus nombreux, ne sont pas justiciables du traitement par l'insuline. Le régime suffit à lui seul, mais à une condition, c'est que ce régime soit bien équilibré.

Certains diabétiques simples sont justiciables de l'insuline : ce sont ceux qui possédant un coefficient d'assimilation relativement peu élevé, sont atteints de gangrène, d'infections graves ou doivent subir une intervention chirurgicale. — Il est inutile de donner de l'insuline à des diabétiques simples qui présentent accidentellement de l'acidose par suite de fautes de régimes; cette acidose est facilement réductible par le rétablissement d'un régime bien équilibré.

On pourrait discuter l'opportunité de la cure d'insuline chez les *diabétiques jeunes présentant un diabète à son début;* on pourrait théoriquement, tout au moins, espérer ainsi rétablir la fonction pancréatique déficiente. Nous n'avons pu, quant à nous, observer aucun cas de guérison définitive et complète du diabète.

Les diabétiques consomptifs sont tous justiciables de la cure d'insuline. On obtient chez eux des améliorations très importantes. Mais le traitement doit être continué; sinon, les accidents réapparaissent.

Le coma diabétique constitue l'indication majeure de l'emploi de l'insuline. Il faut utiliser d'emblée de très fortes doses et intervenir très rapidement.

Nous avons observé et publié une série de cas de coma diabétique traités par l'insuline avec des résultats remarquables. Mais,

pas plus que les auteurs canadiens, nous ne pouvons considérer comme certainement constant l'effet curatif de l'insuline en ce qui concerne le coma diabétique.

Étude de l'action de l'insuline chez le diabétique acidosique.

Nous avons étudié systématiquement un grand nombre de diabétiques acidosiques, en recherchant l'état de la glycémie sucre libre et sucre protéidique avant et après l'injection d'insuline et le mode d'élimination du sucre, des corps acétoniques, de l'acide β-oxybutyrique.

Nous sommes arrivé aux conclusions suivantes qui sont toutes d'attente :

1° Le régime est *indispensable* pour assurer les effets du traitement.

2° Il existe une *dose optima d'insuline* pour chaque malade, qu'il faut atteindre sans la dépasser.

3° On n'obtient pas constamment la disparition de la glycosurie et celle des corps acétoniques; comme d'autres auteurs (Widal, Abrami, M. Labbé), nous avons noté parfois une baisse plus accentuée des corps acétoniques que de la glycosurie.

Nous n'avons dans les cas graves, même en utilisant de fortes doses d'insuline de provenances très différentes et dont l'activité avait été éprouvée chez l'animal, pu observer que très exceptionnellement, la disparition totale de l'acide β-oxybutyrique.

4° Tous les essais d'emploi de l'insuline par d'autre voies que la voie sous-cutanée ou intraveineuse, ne nous ont donné que des résultats ou nuls ou discutables; la voie nasale et la voie perlinguale, en utilisant de très fortes doses, peuvent parfois avoir un certain effet.

Influence de l'insuline sur l'assimilation des corps gras.

Nous avons étudié l'excrétion des corps cétoniques et de l'acide cétogène chez trois diabétiques soumis pendant un temps assez long (trente à quarante jours) à un régime composé des mêmes

espèces alimentaires. Dans une première période, la quantité de beurre introduite était assez faible (10 à 20 gr.); dans une deuxième, les hydrates de carbone et les protéines restant sensiblement les mêmes, on portait le beurre à 60 ou 80 grammes; enfin, dans une troisième période, cette proportion élevée de beurre étant maintenue, on procédait à des injections quotidiennes d'insuline, préparée par nous, à l'état de poudre, et soigneusement purifiée.

Enfin, nous avons, au cours de la cure insulinique, chez un quatrième malade, augmenté la quantité de graisse de la ration sans observer aucune augmentation de l'élimination des corps cétoniques et de l'acide cétogène. Ils ont même continué à diminuer.

L'emploi de l'insuline a donc permis, chez tous ces malades, l'assimilation d'une quantité importante de beurre riche en acides à nombre pair d'atomes de carbone (oléique, palmitique, myristique, etc.), assimilation qui s'est manifestée par une diminution notable de l'acétonurie.

Parfois, l'effet de l'insuline paraît être moins intense sur l'excrétion du glucose que sur celle des corps acétoniques, ainsi que l'ont observé F. Widal et ses élèves, Abrami, A. Weill et Laudat ainsi que l'a noté également M. Labbé. Nous avons nous-mêmes signalé des cas où l'action de l'insuline semblait bien moins marquée sur la glycosurie que sur l'élimination des corps cétoniques et sur celle de l'acide β-oxybutyrique estimés séparément.

Nous ne pensons pas qu'il faille voir là une action particulière de l'insuline sur le métabolisme des graisses proprement dites. Si l'on voulait admettre une telle action, il faudrait également l'accepter pour le métabolisme des protéines, des matières minérales, pour l'équilibre acide-base, la réserve alcaline, etc. Ce serait dès lors dénier à cette hormone tout caractère de spécificité. Pour nous, il s'agit, avant tout, d'une *influence réciproque des diverses fonctions physiologiques les unes sur les autres.* Il y a un agencement spécial, une étroite dépendance des métabolismes intermédiaires, qui réclament l'intégrité de tous les anneaux constituant la chaîne de ces métabolismes. Toute altération portant sur l'un d'eux amène, par contre-coup, un retentissement sur tous les autres. Le défaut dans l'utilisation des hydrates de carbone est le *primum movens*. Tous

les autres phénomènes sont secondaires et ne font que traduire, par leur gravité, le degré d'imperfection du coefficient d'assimilation hydrocarbonée.

Il est établi que l'acétonurie et le degré d'acidose vont s'accentuant, chez le diabétique, à mesure que s'abaisse la tolérance hydrocarbonée. C'est quand cette tolérance devient extrêmement faible que l'acétonurie atteint son maximum. Ceci s'explique aisément. Il faut, en effet, pour que l'acétonurie soit évitée, que l'organisme puisse disposer : 1° d'un certain pouvoir d'assimilation hydrocarbonée; 2° d'une capacité de blocage entre corps cétogènes et anticétogènes. Comme cette dernière est obligée de s'exercer dans la marge de la tolérance hydrocarbonée, il est de toute évidence que cette capacité ne peut que devenir de moins en moins opérante, à mesure que diminue la capacité d'assimilation du diabétique vis-à-vis des hydrates de carbone. Cette capacité de blocage peut d'ailleurs elle-même se trouver plus ou moins atteinte dans son mécanisme.

Nous pensons que l'action de l'insuline s'exerce à la fois, sur l'assimilation hydrocarbonée et sur la capacité de blocage entre corps cétogènes et anticétogènes. Ce stade de blocage constitue, du reste, pour une certaine fraction des hydrates de carbone, un temps de leur métabolisme. L'utilisation de certains acides gras est conditionnée par un rapport $\frac{\text{acides gras}}{\text{hydrates de carbone}}$ bien déterminé. La disparition de cette proportion occasionne des troubles nutritifs. C'est là un des exemples de la nécessité d'un minimum de sucre et de l'existence d'un équilibre entre les graisses et les hydrates de carbone, équilibre indispensable à l'utilisation de certains acides gras.

Les hydrates de carbone subissent, dans l'organisme, des transformations profondes : isomérisation, polymérisation (glycogène), combinaison avec les protéines (sucre protéidique); ils prennent la structure hexosephosphorique (lactacidogène), etc. *L'étude de la glycosurie ne saurait donner qu'une idée incomplète du cycle de ces transformations.* Du reste, elle ne peut acquérir une réelle valeur que pour des bilans bien assurés. Or, en clinique, l'établissement

de ces bilans ne peut guère présenter une grande rigueur, étant donnée la variabilité des substances hydrocarbonées proprement dites (polysaccharides complexes, glycogène, etc.) contenues dans les espèces alimentaires à divers moments et celle des substances génératrices de sucre (protéines, glycérine, certains acides gras à nombre impair d'atomes de carbone) qui peuvent s'y rencontrer.

Si, en mettant à profit les données fournies par le dosage de l'azote total urinaire, des corps cétoniques, de l'acide β-oxybutyrique, on calcule d'après les coefficients de Shaffer le poids de protéine catabolisée, de graisse oxydée complètement et de graisse incomplètement oxydée, on voit que l'assimilation, provoquée par l'insuline, d'une *quantité relativement peu importante d'hydrates de carbone* (une molécule de triose étant prise comme la mesure de substances hydrocarbonées, requise pour l'oxydation complète d'une molécule d'acide gras) peut avoir un grand retentissement sur le métabolisme des corps cétoniques et de l'acide cétogène, dont l'excrétion manifeste l'oxydation incomplète de certains acides gras.

Insuline et tuberculose pulmonaire.

Les avis sont loin d'être unanimes, concernant l'emploi de l'insuline chez des tuberculeux diabétiques.

Nous avons été frappé de la brusque rapidité d'évolution que prenait une tuberculose latente chez quelques diabétiques après le traitement insulinique.

Tout en restant très prudent dans nos conclusions, nous estimons qu'on doit être sobre d'insuline, en cas de tuberculose compliquant le diabète. Nous ne pensons pas cependant qu'on soit autorisé à repousser son emploi dans les cas de diabète consomptif grave, même tuberculeux, lorsque le danger d'acidose prime toute autre considération.

Nous avons vu des malades atteints de tuberculose latente et de diabète consomptif. guérir du coma diabétique grâce à la cure insulinique, mais faire après celle-ci une poussée de tuberculose sérieuse.

III. — MALADIES DE LA NUTRITION

A. — MALADIES PAR CARENCE

Traitement préventif et curatif des maladies par carence (272).

Dans notre rapport au XVI[e] Congrès français de médecine nous établissons tout d'abord une *définition* de la *carence alimentaire* que nous distinguons de *l'inanition*.

Les maladies par carence résultent, les besoins caloriques étant satisfaits, du manque d'un ou de plusieurs des éléments de la ration alimentaire. Nous étudions ensuite les *facteurs* de carence. Nous distinguons tout d'abord les carences simples : carence de protéines, carence de graisses et d'hydrates de carbone, carence des sels minéraux, avitaminoses; nous étudions longuement ces dernières. Après avoir fait l'historique de la question, nous établissons les besoins généraux de l'organisme en vitamines, et décrivons les caractères et propriétés des différentes vitamines A, B, C et même D; nous abordons ensuite le traitement des avitaminoses : avitaminoses A, B, C, et avitaminoses associées.

Les *carences mixtes* sont nombreuses et variées : avitaminose et carence minérale, avitaminose et carence de protéines, rations déséquilibrées. Nous finissons notre mémoire en exposant les rapports de la carence alimentaire avec les problèmes de la croissance et de l'entretien; nous indiquons l'importance de la cure diététique dans les carences mixtes de croissance et d'entretien.

Les régimes des maladies par carence (285).

Nous exposons au point de vue pratique, les régimes dans les différents types de carence alimentaire.

B. — GOUTTE

Thérapeutique de la goutte (93-131-328).

Nous exposons successivement l'hygiène du candidat à la goutte, le traitement de la goutte aiguë, de la goutte chronique, des manifestations viscérales et des complications de la goutte. Nous discutons ensuite les indications des cures thermales et indiquons les stations de cure.

C. — OBÉSITÉ

Traitement général de l'obésité (131-191).

Nous exposons les différentes méthodes de traitement de l'obésité et nous discutons les différents régimes qui ont été proposés.

Cures opothérapiques dans l'obésité (151-254).

L'obésité ovarienne représente souvent des types différents que nous décrivons : Obésités spontanées (congénitale, puberté, nourrice, ménopause), obésités provoquées (toxi-infections, chirurgicale, insuffisance glandulaire par hyperfonctionnement).

Nous étudions ensuite longuement la cure opothérapique de l'obésité ovarienne, Les résultats qu'on peut attendre de cette thérapeutique peuvent être classés sous trois groupes :

a) La cure opothérapique amène à elle seule, la disparition de l'obésité. Ces cas sont rares; nous en citons des exemples.

b) La cure opothérapique n'agit sur l'obésité que combinée à d'autres méthodes thérapeutiques (cures associées, cures opothérapiques et cures de réduction alimentaire). Nous en rapportons différents cas, particulièrement celui d'une femme observée pendant plusieurs années; elle pesait 129 kgr. 900, en 5 mois elle n'atteint plus que 78 kilogrammes, soit une baisse de 51 kgr. 900. La cure de réduction alimentaire pour produire un effet net, doit être associée à la cure d'opothérapie ovarienne; lorsque celle-ci est

cessée, le poids remonte, il baisse à nouveau quand on la reprend. La baisse de poids coïncide avec la réapparition des règles.

Dans un autre travail, nous étudions les différents extraits opothérapiques et leur action sur la nutrition et le traitement de l'obésité; nous exposons les indications et la mise en pratique des diverses cures opothérapiques (thyroïdienne, hypophysaire, surrénale, etc.).

D. — DIABÈTE INSIPIDE

Nous publions un cas de diabétique insipide post-typhoïdique; nous en discutons les différents symptômes.

Avec Cambessédès nous avons obtenu chez un autre malade atteint de diabète insipide, avec les injections d'extrait hypophysaire, non seulement la cessation immédiate de la polyurie, mais encore une action *durable*. Une première série d'injections d'extrait hypophysaire fait tomber la polyurie de 8 litres à 2 litres 1/2; la guérison se maintient pendant un mois sans injection nouvelle. Une 2e série d'injections donne une guérison qui se maintient depuis 2 mois: 3 litres 1/2 au lieu de 7 à 8 litres.

E. — RHUMATISME CHRONIQUE (108-125)

Physiologie pathologique et formes cliniques.

Nous distinguons les formes symptomatologiques et les formes étiologiques. Parmi les premières, nous décrivons le rhumatisme généralisé, les rhumatismes partiels et le rhumatisme musculaire. Pour les secondes, nous montrons l'influence prépondérante du terrain; nous distinguons les rhumatismes chroniques cliniquement primitifs ou rhumatismes chroniques essentiels; ils comprennent les formes simples et la forme mixte ou trophoneurotique; les rhumatismes chroniques, cliniquement secondaires ou rhumatismes chroniques associés comprennent des formes simples (traumatique, infectieuse, toxique, autotoxiques) et une forme mixte ou trophoneurotique.

Huile iodée en injection intra-veineuse (208).

Après avoir expérimenté chez le chien les effets des injections intraveineuses de lipiodol, nous avons avec Cartier pratiqué ces injections chez des rhumatisants chroniques, ainsi que chez d'autres malades justiciables du traitement iodé, les doses étant d'un demi-à un centimètre cube; on répète ces doses tous les 8 jours 2 à 4 fois. Il s'agit d'une médication exceptionnelle qui a besoin d'être très surveillée mais qui peut donner de bons résultats.

Stations thermales chez les rhumatisants (313).

Nous exposons le mode d'action des cures thermales, décrivons les stations de cure, posons leurs indications et contre-indications.

F. — ŒDÈMES DE QUINCKE ET ŒDÈMES ALIMENTAIRES (122-140)

Nous rapportons des observations d'œdème alimentaire et de maladie de Quincke. Nous étudions à ce propos les caractères cliniques et la physiologie pathologique de cette affection.

IV. — MALADIES INFECTIEUSES

A. — FIÈVRE TYPHOIDE ET FIÈVRES PARATYPHOIDES

Nous avons été à même, pendant une partie de la guerre, d'étudier très complètement les affections typhoïdiques et paratyphoïdiques. Nous avons observé à l'hôpital militaire de Zuydeoote plus de 5.000 typhoïdiques qui nous arrivaient directement du front. Nous avons pu recueillir une série d'observations concernant l'allure clinique et le traitement de ces affections. Les circonstances ne nous ont permis que de publier une partie seulement des documents que nous possédons.

Les fièvres paratyphoïdes B (172)

Nous avons fait une étude entièrement originale, fondée sur les seuls cas que nous avions traités; ce livre ne renferme aucune donnée bibliographique, ayant été écrit dans un hôpital de l'avant, en pleine épidémie, avec la collaboration d'Ambard, Vansteenberghe et R. Michel. Nous passons successivement en revue l'étiologie, la symptomatologie, les complications, le diagnostic, l'anatomie pathologique. Nous faisons une très large part au traitement médical et chirurgical.

Forme asthénique et son traitement (171).

Nous avons vu défiler devant nos yeux toutes les variétés de la maladie, et nous avons pu nous rendre compte que l'infection éberthienne se présentait sous des formes dissemblables et différait sensiblement des formes cliniques de la fièvre typhoïde décrites dans nos traités.

Nous insistons tout particulièrement sur la forme asthénique, bien différente de la forme ataxo-adynamique classique.

Nous décrivons 2 types de forme asthénique : la forme primitive et la forme secondaire. Nous insistons longuement sur les moyens thérapeutiques à employer : hydrothérapie sous des formes diverses, adrénaline, abcès de fixation, goutte à goutte glucosé, alimentation par le jus de viande crue et enfin hygiène méticuleuse de la bouche ; en cas de muguet, les attouchements avec la poudre de bleu de méthylène (qui n'avait pas encore été employée à cet effet, à notre connaissance), donnent d'excellents résultats.

Colites ulcéreuses et proliférantes paratyphoïdiques (177).

La colite paratyphoïdique peut se présenter soit au cours d'une



Fig. 37. — Aspect macroscopique d'un segment de l'intestin grêle avec multiples tumeurs de la grosseur d'un grain de mil.

fièvre paratyphoïde, soit comme symptôme unique ou prédomi-

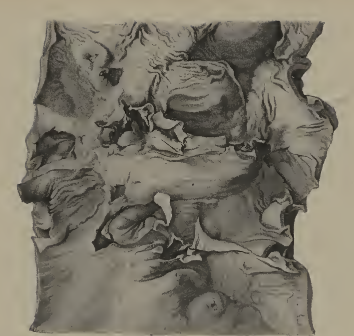


Fig. 38. — Côlon descendant. Perforation et ulcérations volumineuses.

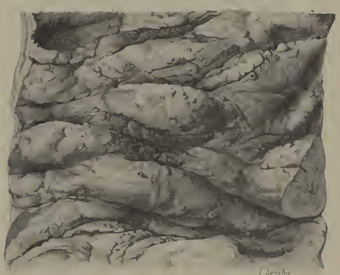


Fig. 39 — Côlon descendant. Aspect macroscopique, hypertrophie considérable de la tunique colique : on distingue les grosses tumeurs (grosseur d'un noyau de cerise à un noyau de prune) et les petites tumeurs (grosseur d'un grain de mil) présentant au centre une ulcération (aspect de pustule ulcérée).

nant d'une infection paratyphoïdique localisée, sans fièvre paratyphoïde proprement dite. Dans le 1[er] cas, on peut décrire 3 types cliniques : colite muco-membraneuse, colite dysentériforme, colite compliquée de péritonite. Au point de vue anatomo-pathologique nous distinguons : la colite ulcéreuse à petites exulcérations, la colite ulcéreuse perforante à larges ulcérations profondes, la colite ulcéro-végétante.

Péritonite par propagation (193).

L'existence de péritonite par propagation typhoïdique ne fait pour nous aucun doute ; elle serait très fréquente au cours de certaines épidémies ; elle est souvent difficile à diagnostiquer et ressemble parfois beaucoup à la péritonite par perforation. Nous avons pu individualiser son existence, en constatant au cours de certaines autopsies des plaques de péritonite très nette avec fausses membranes adhérant à la tunique externe de l'intestin et correspondant très souvent à des plaques de Peyer très hypertrophiées ; celles-ci ne présentaient cependant aucune perforation.

Syndrome méningé et azotémie au cours des maladies typhoïdiques (168).

Les méningites typhiques à bacilles d'Eberth, séreuses ou purulentes, ont été très rares au cours de l'épidémie que nous avons eue à traiter. Par contre, il a été constaté fréquemment, chez des malades atteints de *fièvre typhoïde* ou *paratyphoïde*, un *syndrome méningé* net : raideur de la nuque, signe de Kernig, contractures, vomissements, constipation, céphalée opiniâtre, etc... rendant le diagnostic difficile avec la méningite cérébro-spinale épidémique.

Chez ces malades, la ponction lombaire donnait issue à un liquide clair en hypertension légère, sans fibrine, sans augmentation du taux de l'albumine. L'examen cytologique était complètement négatif, l'examen bactériologique et la culture sur les différents milieux ne permettaient de constater que la stérilité du liquide.

Il s'agissait donc de syndromes méningés sans méningite, et le pronostic de cette forme cérébro-spinale de l'infection éberthienne était plutôt sombre, puisque sur les 10 malades observés en dix mois, cinq sont morts et les cinq autres ont fait des formes très longues et très graves.

En résumé, les divers examens de laboratoire qui permettaient d'éliminer les causes possibles de ce syndrome : *méningite bacillaire, méningite infectieuse associée, méningite typhique*, etc..., ne donnaient pas l'explication des phénomènes observés.

Bien que, par l'observation clinique, notre attention n'eût pas été appelée spécialement sur ce point, nous avons eu l'idée de doser de façon systématique l'urée dans le liquide céphalo-rachidien de ces malades et nous avons pu constater que le taux de l'urée était chez tous augmenté.

Alors que chez les typhiques, les chiffres trouvés oscillaient entre 0 gr. 20 et 0 gr. 40 p. 1.000, même dans les cas de céphalée opiniâtre, avec oligurie relative ; chez les malades précédents, nous trouvions 0 gr. 60, 0 gr. 80, jusqu'à 2 gr. 20 et plus.

Les chiffres étaient d'ordinaire très voisins dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien. mais il est indispensable pour constater ce parallélisme de faire la ponction lombaire au même moment.

Dans les cas graves, le taux de l'azotémie allait progressivement en croissant (2 gr. 3 gr. et 4 gr. 50). Dans les cas favorables, au contraire, il diminuait assez vite.

Un cas de pneumo-typhus (12).

Ce cas de pneumo-typhus a débuté comme une pneumonie et ce n'est que vers le sixième jour que la dothiénentérie fit son apparition clinique. Elle ne se manifesta que par un minimum de symptômes, dont les plus caractéristiques furent une éruption confluente de taches rosées et une diarrhée ocreuse.

Le pouvoir agglutinant était très notable (1/1.000).

Le malade mourut. On constata, à l'autopsie, des ulcérations intestinales. Quant au poumon, il ne renfermait que du pneumo-

coque. Il semble donc bien que, dans notre observation, il se soit agi d'une infection pneumococcique qu'aurait précédée l'apparition clinique d'une dothiénentérie.

Abcès provoqués à bacille typhique (215).

Au cours de deux fièvres typhoïdes graves, nous voyons évoluer *au moment de la convalescence* des abcès éberthiens; mais, fait tout à fait particulier, ces abcès se sont développés au niveau même d'un traumatisme antérieur : cicatrice opératoire, abcès de fixation. Le temps écoulé entre le trauma et le développement de l'abcès a été considérable : vingt-et-un jours pour le trauma chirurgical, vingt-sept jours pour les abcès de fixation et, phénomène curieux, le premier abcès de fixation a donné lieu à l'abcès éberthien, vingt-sept jours après l'injection; le deuxième abcès pratiqué deux jours après, a entraîné la formation de l'abcès éberthien, exactement deux jours après le précédent (vingt-septième jour); cette longue période d'attente ne s'est manifestée localement par aucun phénomène, aucune induration, aucune rougeur, aucune tuméfaction.

Il est logique de penser que l'abcès ne s'est développé qu'au moment où l'organisme avait acquis des propriétés réactionnelles spéciales vis-à-vis de la septicémie éberthienne; c'est ainsi qu'on peut expliquer la latence prolongée des phénomènes locaux au cours de ces deux fièvres typhoïdes très graves.

Épidémie de typho-diphtérie (169).

Cette épidémie se répartit sur 109 cas.

L'association de la diphtérie et de la typhoïde est une des éventualités les plus graves qui peut atteindre le typhique.

L'épidémie se caractérise par l'extrême fréquence des formes asthéniques cardio-bulbaires.

Nous distinguons :

a) Formes suivant les symptômes cliniques observés : formes asthéniques, formes dyspnéiques à type asphyxique, laryngé, broncho-pulmonaire; forme nerveuse à type pseudo-méningée.

b) Formes suivant la localisation du bacille diphtérique : formes avec ou sans fausses membranes.

Les complications, un peu particulières sont : la mort subite, les accidents cardio-bulbaires, la cachexie post-typho-diphtérique; dans ce cas, le malade s'éteint comme une lampe privée d'huile après avoir atteint progressivement et lentement 37°, au début de sa convalescence.

Nous avons pu étudier la prophylaxie et le rôle des porteurs de germes; sur 3.680 sujets examinés, on a trouvé 275 porteurs de germes; nous avons pu établir le rôle de ces porteurs de germes : ils contractent rarement la diphtérie avec fausses membranes, mais sont des agents non douteux de propagation de l'infection.

Le bacille persistait une moyenne de 15 jours chez les porteurs; parfois, on l'a retrouvé pendant plusieurs mois.

Nous insistons enfin sur l'importance du traitement : sérum antidiphtérique à très fortes doses, extrait surrénal.

Vaccinothérapie de la fièvre typhoïde d'Eberth et de la fièvre paratyphoïde B (176-186).

Nous avons utilisé un vaccin autolysat de Vincent et un vaccin iodé de Ranque et Senez.

Vaccinothérapie anti-Eberth. — On constate une hypersplénomégalie très nette après l'injection. Les résultats thérapeutiques sont discutables; les chutes thermiques observées avec guérison au 6e ou 7e jour ne sont pas démonstratives, car nous avons pu noter les mêmes courbes chez des sujets non traités avec hémocultures positives.

Vaccinothérapie paratyphoïde B. — Des cas traités par nous, il nous semble logique de conclure que la vaccinothérapie de la fièvre parathyphoïde B est une méthode thérapeutique qui a fait ses preuves. Elle constitue toujours un adjuvant utile du traitement. D'une façon presque constante, elle est suivie d'une amélioration fort nette de l'état général.

Dans un assez grand nombre de cas, la maladie semble écourtée dans son évolution et des phénomènes de crise hâtive se produisent (chute thermique, polyurie, etc.).

Chez quelques sujets, la vaccinothérapie semble au premier abord ne produire aucun effet sensible, sans qu'on puisse incriminer en quoi que ce soit un traitement trop tardif. Même dans ces cas, il semble bien que la méthode thérapeutique n'ait pas été sans influencer heureusement la marche de la maladie.

Les maladies typhoïdes et la vaccination antityphique (221).

Ce travail a fait l'objet de deux mémoires, l'un de 1917, l'autre de 1918.

Nous avons été, depuis la guerre, des partisans convaincus de la vaccination. La subite disparition de la maladie, à mesure que les vaccinations se faisaient plus nombreuses et plus complètes, est pour nous la meilleure des preuves. Mais nous devons reconnaître que l'étude des cas d'affections typhoïdes que nous avons eu à traiter depuis la fin de l'épidémie nous a ménagé des surprises; nous nous attendions à un autre résultat, et nous avons commencé ce travail persuadés que nous allions fournir des arguments indiscutables en faveur de la méthode.

Nous n'avons pas cru, dans un sentiment de probité scientifique que tous comprendront, ne pas publier nos statistiques.

Nous reconnaissons cependant très volontiers que nos statistiques ont le défaut de toutes les statistiques de peu d'étendue (170 cas), et cela leur enlève sans doute quelque valeur, quoiqu'ici tous les cas aient été très minutieusement étudiés, et cliniquement et par les moyens de laboratoire. Quelque paradoxal que cela puisse paraître, nous restons dans les circonstances actuelles des partisans convaincus de la vaccination antityphoïdique en général, reconnaissant que celle-ci a des contre-indications et que son action est loin d'être constante et certaine.

Nous concluons que les sujets traités par la vaccination antityphique ne sont pas toujours à l'abri de la maladie typhoïdique; lorsqu'ils contractent une des infections typhoïdes, ils semblent faire assez fréquemment des formes graves; en tous cas, il ne semble pas qu'on puisse individualiser une forme clinique bénigne des « typhoïdiques vaccinés ».

B. — DYSENTERIE

Vaccinothérapie antidysentérique (184-186).

Les essais de vaccination antidysentérique (par injection de bacilles tués) tentés jusqu'à présent et notamment par Shiga en 1898, ont donné lieu chez l'homme à des réactions locales et générales souvent sérieuses.

Nous avons, avec Dournay, Ranque et Rault, tenté de traiter par la vaccinothérapie un certain nombre de dysentéries bacillaires; nous utilisions un vaccin iodé, la récolte des bacilles se faisait 8 à 10 heures après leur ensemencement sur bouillon gelosé; l'émulsion est titrée et diluée de façon à ce que 1 centimètre cube contienne 50 millions de bacilles.

Résultats obtenus. — Nous avons commencé nos études sur la vaccinothérapie anti-dysentérique en juin 1918 dans une ambulance; nous pouvons classer les résultats obtenus de la façon suivante :

A) Vaccinothérapie seule. — *Dysenterie à type de Shiga* (coproculture positive). — Sous l'influence de l'injection de vaccin, le nombre des selles tombe très rapidement; souvent 3 injections sont nécessaires, parfois une seule suffit; d'autres fois 8 à 9 sont pratiquées. Très rapidement, on note une chute du nombre des selles; en 3 jours, elles tombent de 50 ou de 30 à 5 ou à 0; en même temps, l'aspect des déjections se modifie et l'état général du malade se transforme.

Dysenterie à types aberrants. — Même résultat; le nombre des selles tombe assez rapidement à 0.

B) Vaccinothérapie combinée a la sérothérapie. — 1° *Dysenterie à type Shiga.* — Nous avons injecté à un certain nombre de malades du sérum antidysentérique et l'effet de ce dernier ne paraissant pas suffisant, nous avons traité les sujets avec du vaccin et obtenu ainsi en quelques jours la disparition totale des déjections dysentériques.

2° *Dysenterie à bacilles aberrants.* — Même résultat que précédemment.

Comparaisons entre l'action du vaccin et les autres procédés thérapeutiques employés. — Nous étant trouvés en présence d'une épidémie grave de dysenterie, nous avons pu comparer les résultats obtenus par le sérum et par le vaccin.

Tout en reconnaissant que certains cas se sont montrés rebelles à toute thérapeutique, il nous a semblé que l'efficacité du vaccin supportait aisément la comparaison avec celle du sérum; bien plus, chez certains sujets, le traitement sérothérapique ayant paru nettement insuffisant, l'injection de vaccin a amené la cessation rapide des accidents.

Sans vouloir porter sur la vaccinothérapie antidysentérique des conclusions trop absolues, nous estimons que nous sommes en droit d'admettre que la vaccinothérapie nous a paru supérieure à la sérothérapie dans un assez grand nombre de cas.

L'association des deux méthodes thérapeutiques nous a semblé donner, chez certains sujets, d'excellents résultats.

Traitement des dysenteries (174).

Nous attirons l'attention sur l'existence pendant la guerre en 1916, parmi nos troupes, de dysenteries amibiennes à côté des dysenteries bacillaires; nous montrons les différents résultats obtenus par l'action du chlorhydrate d'émétine dans les premières, par le sérum antidysentérique dans les secondes. Comme médication adjuvante, nous avons utilisé les lavements au nitrate d'argent et au bleu de méthylène.

Abcès du foie dans la dysenterie bacillaire (70).

Il s'agit d'un homme qui est entré dans le service du professeur Chantemesse au Bastion 29 avec le diagnostic de fièvre typhoïde. Son état général est très grave : le malade est en proie à un ténesme violent et très douloureux; ses selles sont fréquentes, glaireuses. Il est pris rapidement d'hémorragies intestinales profuses. Pensant à une forme de dysenterie aiguë, nous pratiquons avec le professeur Chantemesse le séro-diagnostic au moyen d'un

échantillon du bacille isolé par Chantemesse et Widal en 1888; ce séro-diagnostic est positif. Le malade meurt : nous constatons des lésions dysentériques de l'intestin typiques et un volumineux abcès du foie. Nous avons pu retrouver dans l'intestin et dans le pus de l'abcès un bacille qu'il nous a été facile d'identifier avec celui décrit en 1888 par Chantemesse et Widal. Nous avons donc eu affaire ici à un cas de dysenterie aiguë bacillaire compliquée dabcès du foie, ce qui est exceptionnel, la localisation hépatique se rencontrant presque exclusivement en cas de dysenterie amibienne. Nous n'avons constaté d'amibe dysentérique ni dans les selles, ni dans les parois de l'abcès.

Abcès du foie et diarrhée des tranchées (179).

Nous publions quatre observations d'abcès du foie développés insidieusement au cours de la diarrhée dite des tranchées ou des colites dysentériformes. Les symptômes de localisation hépatique sont souvent très peu marqués.

Nous attirons l'attention sur l'existence de complications hépatiques chez les sujets atteints de diarrhée des tranchées qui semble n'être, au moins dans certains cas, qu'une dysenterie plus ou moins larvée.

C. — PALUDISME

Le paludisme dans un coin des Flandres (178).

Cet article a été écrit pendant la guerre : c'est le résultat d'observations cliniques faites dans les Flandres.

Le paludisme a régné autrefois dans les Flandres et même encore de nos jours la maladie des polders semble être restée comme une des manifestations de l'état endémique de l'affection.

La guerre actuelle ayant occasionné d'une part la réunion de troupes nombreuses dans les Flandres; d'autre part, la stagnation de celles-ci dans des centres volontairement inondés, il était rationnel de s'attendre à l'éclosion de véritables épidémies de paludisme. Grâce aux mesures d'hygiène sagement et minutieusement prises

par le Service de santé militaire, *les épidémies ne se sont pas produites*. Cependant, un certain nombre de cas ont pu être observés qui peuvent être considérés comme les indices certains du fléau qui aurait pu atteindre nos troupes.

Connaissant l'existence des épidémies de paludisme qui avaient sévi autrefois dans les Flandres, notre attention avait été attirée dès notre arrivée dans ces contrées sur la possibilité de la venue d'affections malariennes. Aussi depuis plus d'un an avions-nous cherché à dépister tous les cas qui auraient pu survenir dans l'hôpital dont nous avions la direction.

Nous décrivons une série de types cliniques :

a) *Paludisme simple* : forme intermittente, forme continue palustre avec état typhoïdique, accès pernicieux avec état typhoïdique, forme hématurique avec vomissements bilieux, formes larvées.

b) *Paludisme associé* : au cours d'infections typhoïdiques et paratyphoïdiques.

De notre étude, nous pouvons conclure qu'un certain nombre de cas de paludisme ont été notés dans les Flandres, tantôt chez des indigènes, tantôt chez des sujets jusque là indemnes de paludisme. Les accès paludéens ont été rarement sérieux; tous ont paru céder à la quinine, mais l'effet de celle-ci n'a pas toujours été immédiat.

Presque toujours l'ingestion de quinine a été insuffisante et il nous a fallu recourir aux injections, qui constamment ont été très bien supportées. Chez certains sujets, mais non chez tous, les injections ont été un peu douloureuses; toujours la douleur est très supportable. Ces faits sont importants à retenir, car il ne faut pas abandonner la médication quinique parce que, au bout de vingt-quatre heures, elle n'a produit aucun effet probant.

Le diagnostic du paludisme est souvent délicat, lorsque la recherche de l'hématozoaire est négative : dans ces cas, l'action de la quinine ne tranche pas nécessairement le diagnostic. Cependant, lorsqu'on se trouve, dans notre région, en présence d'accès fébriles que rien n'explique, il est bon de toujours penser au paludisme et d'effectuer le traitement quinique par injections qui presque invariablement donne d'excellents résultats.

Purpura généralisé chez un paludéen (175).

Nous avons observé chez un paludéen d'ancienne date des poussées de purpura généralisé à élément presque monstrueux, puisque chacun d'eux présentait le diamètre d'une pièce d'un franc ; il dépassait même et atteignait celui d'une pièce de 5 francs; le purpura est récidivant et chacune des récidives semble conditionnée par une crise de paludisme.

D. — COLIBACILLOSE (185).

Nous étudions le rôle du colibacille dans les plaies de guerre et nous abordons ensuite l'étude des septicémies colibacillaires.

Sur 1.863 hémocultures, 5 fois seulement le colibacille a pu être identifié :

La septicémie colibacillaire s'est présentée à nous sous des formes assez variables. Il semble qu'on puisse isoler des colibacilloses primitives et secondaires, et, dans les premières :

1° Des formes à manifestations digestives;

2° Des formes à type broncho-pulmonaire.

A) **Formes primitives.** — La septicémie colibacillaire constitue toute la maladie.

1° FORMES A MANIFESTATIONS DIGESTIVES. — Il semble que ce soient les plus nombreuses; il en est deux variétés :

a) Formes simulant la fièvre typhoïde ;

b) Formes évoluant à la façon d'une colite dysentériforme grave.

La forme simulant la fièvre typhoïde ne peut être distinguée de celle-ci que par la seule hémoculture. Nous avons déjà insisté sur l'importance de l'hémoculture dans le diagnostic des affections typhoïdiques; elle seule permet de différencier les unes des autres la fièvre éberthienne, les para A et B, les colibacilloses et l'entérococcémie; ces deux dernières ont évolué avec tous les signes d'une fièvre typhoïde.

Nos deux cas de colibacillose ont revêtu l'aspect d'une affection typhoïdique de moyenne gravité; cependant, l'atteinte de l'état

général n'a pas été très profonde et la convalescence a été assez rapide.

La forme évoluant à la façon d'une colite dysentériforme a été très typique; elle a présenté le tableau clinique de la colite aiguë avec crises douloureuses et diarrhéiques.

2° Formes a type broncho-pulmonaire. — Dans cette forme, si les symptômes pulmonaires prédominent, il existe cependant quelques phénomènes digestifs; nous noterons tout particulièrement l'angine.

B) **Formes secondaires**. — Dans notre observation, il s'agit d'une échinococcose hépatique et pulmonaire qui, à la suite d'une septicémie coli-bacillaire, s'est compliquée d'angiocholite suppurée qui a entraîné la mort.

E. — SEPTICÉMIE STREPTOCOCCIQUE (189).

Ces cas de septicémie streptococcique se caractérisent par les points suivants :

1° L'aspect clinique présenté par le malade : forme typhoïdique ataxo-adynamique avec phénomènes de contracture généralisée; érythème papulo-hémorragique, apparition de phlyctènes renfermant du streptocoque. Ce streptocoque présente des caractères absolument identiques à ceux retrouvés dans le sang.

2° Le type spécial de broncho-pneumonie avec fonte purulente très rapide et massive du poumon.

Le streptocoque retrouvé dans les crachats est mélangé à d'autres microbes habituels de la bouche. Il est constitué de chaînettes atypiques, trouble le bouillon, ne coagule pas le lait, pousse en profondeur en milieu de Veillon.

Nous avons remarqué la fréquence actuelle, au cours de l'épidémie de grippe, de ces broncho-pneumonies à forme foudroyante avec fonte presque complète et très rapide du poumon.

F. — PESTE (228-229)

Nous rapportons tout d'abord l'histoire d'une famille de pesteux que nous avons observée à l'hôpital Tenon en 1920. Trois personnes furent soignées par nous de peste bubonique. L'hémoculture permit de déceler à la fois un colibacille en chainettes prenant le Gram et le bacille pesteux. La recherche de ce bacille dans les ganglions fut positive. Le diagnostic de ces trois cas permit de découvrir d'autres cas insoupçonnés, et particulièrement d'assez nombreuses formes de peste ambulatoire. Nous insistons sur l'importance du diagnostic hâtif et sur les types cliniques présentés. Nous faisons d'autre part, l'histoire générale de la peste parisienne de 1920 et nous montrons les résultats obtenus par un traitement intensif au moyen de la sérothérapie et par la vaccination préventive de l'autre; MM. Dujardin-Beaumetz et Joltrain ont bien voulu étudier l'épidémie localisée de Tenon et nous aider de leurs précieux conseils.



V. — MALADIES DU CŒUR ET DU SANG

Nanisme mitral.

Nous décrivons avec le professeur Gilbert, sous le nom de *nanisme mitral*, un type clinique bien spécial où l'on voit un malade atteint de rétrécissement mitral présenter des troubles dystrophiques multiples, dont le plus frappant est la petitesse de la taille, rétrécissement mitral ne se révélant, du reste, que par ses seuls signes physiques, les symptômes fonctionnels manquant ou étant très atténués.

Nous donnons un tableau clinique aussi complet que possible de ce complexus symptomatique montrant les différences qui existent entre l'*infantilisme* et le *nanisme* mitraux. Nous discutons les trois hypothèses qui peuvent être formulées pour expliquer le nanisme mitral : ou bien le rétrécissement orificiel est primitif et les troubles trophiques secondaires, ou bien ce sont les troubles trophiques qui causent la sténose mitrale, ou bien enfin sténose et troubles trophiques sont contemporains.

Nous pensons que le rétrécissement mitral est primitif et que le nanisme résulte d'une adaptation de l'organisme à son organe nourricier, le cœur. Celui-ci modèle le corps entier à son usage ; il ne laisse passer que peu de liquide nourricier dans l'arbre aortique, dont le calibre diminue et s'adapte à la petite quantité de liquide qui le traverse.

Ce phénomène de l'*adaptation*, bien différent de celui de la compensation, ne pourra survenir que si le rétrécissement mitral se produit très précocement : d'où la grande fréquence du rétrécissement mitral congénital dans le nanisme mitral.

La sténose mitrale ne semble pas être la seule lésion cardiaque

retentissant ainsi sur le système vasculaire : il s'agit là d'un fait particulier d'une loi de pathologie générale : celle de l'*adaptation*.

Nanisme mitral (25).

Formes cliniques.

Dans cette seconde étude sur le nanisme mitral, faite également en collaboration avec le professeur Gilbert, nous insistons surtout sur les différentes formes cliniques du syndrome. A côté du type pur, il faut décrire des formes à nanisme fruste; l'adaptation fonctionnelle est imparfaite; on retrouve des anomalies congénitales, des phénomènes d'hypoplasie viscérale (chlorose mitrale, féminisme, etc.).

Nous complétons enfin notre description du nanisme mitral faite chez l'adulte et le vieillard par une nouvelle observation très complète de nanisme mitral chez l'adolescent.

Le nanisme mitral a fait le sujet de la thèse d'un de nos élèves, le docteur Bruneau, qui a publié les différentes observations cliniques que nous avions recueillies sur ce sujet, illustrées de nombreuses photographies.

Rétrécissement tricuspidien (27).

Il s'agit d'un cas de rétrécissement tricuspidieu d'origine très probablement rhumatismale, associé à un rétrécissement mitral. Le rétrécissement était accompagné d'une symphyse péricardique totale.

Enfin, l'attaque d'asystolie qui a emporté notre malade ne se manifestait pas par des phénomènes jugulaires; le *pouls veineux* vrai faisait *défaut*. Cette absence a été signalée déjà depuis longtemps par M. Chauffard dans le rétrécissement tricuspidien arrivé à la période asystolique; il semble que l'orifice tricuspidien insuffisant, mais rétréci, ne permette plus un reflux sanguin suffisant du ventricule vers l'oreillette lors de la systole, pour produire le pouls veineux jugulaire. Ce reflux était cependant assez fort dans notre

cas pour provoquer le pouls veineux hépatique, mais il était trop faible pour se manifester au niveau des jugulaires. Le rétrécissement tricuspidien étant habituellement très difficile à diagnostiquer, il serait précieux d'avoir, pour le reconnaître, un signe particulier et facilement constatable; *l'absence de pouls veineux jugulaire vrai* nous parait, dans ce sens, être utile pour le diagnostic.

Tuberculose de l'endocarde et de la rate sans tuberculose pulmonaire (21).

Les lésions tuberculeuses de l'endocarde sont très rares si l'on en juge par le petit nombre de cas publiés sur ce sujet. De plus, les quelques autopsies concernant cette affection ont été faites chez des tuberculeux avérés, atteints depuis longtemps de lésions pulmonaires.

La malade dont nous rapportons l'observation avec le docteur Ferrand, ne présentait d'altération tuberculeuse que dans la rate et l'endocarde.

Au niveau du cœur, on constate sous la grande valve de la valvule mitrale, se dirigeant du côté de l'orifice aortique, des végétations nombreuses et agglomérées. Ces végétations renferment des bacilles de Koch, que nous avons pu colorer par les procédés habituels. Pendant l'autopsie, on a recueilli aseptiquement les caillots contenus dans le cœur; examinés par la méthode inoscopique, ils renfermaient de nombreux bacilles de Koch. Quant à la tuberculose splénique, elle présentait les caractères suivants : la rate pesait 500 grammes : elle renfermait de nombreuses granulations formées de substance caséeuse. Les unes sont bien arrondies, encore assez fermes et ont bien l'aspect du marron cru. D'autres, beaucoup plus volumineuses, se présentent comme des amas entourés d'une matière caséeuse assez ferme, tandis que leur centre est formé par une bouillie grisâtre qui tombe en déliquescence.

Du pouls lent permanent par bradycardie totale (137).

Tablant sur cinq observations longuement étudiées avec Lian, nous précisons les caractères cliniques, graphiques et électrocardiographiques du pouls lent permanent par bradycardie totale.

Des bradycardies nerveuses. Du pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire d'origine nerveuse (138).

Nous rapportons une observation personnelle avec étude graphique et électrocardiographique : l'épeuve de l'atropine a été positive et a diminué d'une façon notable le trouble de la conductibilité.

Syndrome de Raynaud avec ostéopathie au cours de la tuberculose pulmonaire (141).

La malade présente au cours d'une tuberculose pulmonaire cavitaire des crises de syndrome de Raynaud avec escares gangréneuses aboutissant à la cicatrisation avec déformation des doigts; on constate une résorption des phalangettes et une excroissance osseuse en choux-fleurs au niveau des 2 premières phalanges des deux doigts. Nous discutons le rôle de la tuberculose dans l'éclosion de ce syndrome et de ces lésions.

Anémie pernicieuse à rémission (48).

L'observation que nous rapportons, en collaboration avec MM. Enriquez et Clerc, nous paraît présenter un triple intérêt au point de vue clinique, thérapeutique et anatomo-pathologique.

Cliniquement, il s'agit d'un cas d'anémie pernicieuse, dite *cryptogénétique*, car nous ne relevons aucune des causes les plus communément invoquées pour expliquer les anémies dites secondaires. Nous avons assisté à une déglobulisation progressive, qui a entraîné la mort en l'espace d'un an et demi environ. Mais l'intérêt

réside dans ce fait que le processus morbide, loin de suivre une progression régulière, a présenté, bien au contraire, une *rémission* assez longue pour faire espérer une guérison complète. Le taux des hématies, qui s'était abaissé à un million et même au-dessous durant le mois de juillet, remonte à 3.500.000 au mois de décembre. s'y maintient pendant deux mois, en même temps que l'état général s'améliore. Puis, à partir de janvier, les chiffres s'abaissent rapidement à un million et au-dessous, et le malade succombe.

Notre malade a été soumis à une médication trop complexe pour que nous osions tirer une conclusion précise. Il semble cependant difficile de dénier toute action à l'opothérapie par la moelle osseuse que nous avons fait ingérer, à la dose quotidienne de 0 gr. 75, par périodes d'un mois à quinze jours.

Enfin, c'est la *faible intensité de la réaction sanguine* qui caractérise hématologiquement notre observation; les myélocytes neutrophiles sont en très petit nombre (1 à 2 p. 100), les hématies nucléées ont été presque toujours absentes. Ajoutons que l'anisocytose et la polychromatophilie étaient manifestes et que les hématoblastes n'étaient pas sensiblement diminués de nombre.

A l'autopsie, on constatait une prolifération médullaire portant sur les normoblastes, myélocytes granuleux et mononucléaires basophiles, mais cette prolifération n'était pas très intense.

Notre observation ne pouvait concerner l'anémie pernicieuse aplastique; elle rentre plutôt dans le cadre des anémies *hypoplastiques* de Chauffard.

Leucémie myélogène (144).

A propos d'une observation de leucémie myélogène, nous discutons le diagnostic et le traitement : traitement arsenical, benzol, irradiations.

Splénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie (11).

Il s'agit là d'un cas unique jusqu'ici et qui présente un très grand intérêt au point de vue de la pathologie générale et de l'anatomophysiologie du système hématopoiétique. Cette observation a trait à

une transformation myéloïde complète de la rate avec lésions des autres organes hématopoiétiques ayant évolué sans myélocytose sanguine.

L'examen de sang pratiqué pendant la vie avait donné :

Hémoglobine (Gowers)	68	p. 100
Globules blancs	41.400	—
Hématies	3.698	—
Polynucléaires neutrophiles	79	—
Lymphocytes	0.33	—
Myélocytes neutrophiles	1.33	—
Mononucléaires	19.3	—

La rate fut examinée immédiatement après l'ablation chirurgicale, les autres organes vingt-quatre heures après la mort.

La moelle des os présente une hyperplasie considérable de tous ses éléments. Les ganglions sont le siège de transformations de nature inflammatoire, dont la nature ne peut être définie. Le foie présente des îlots leucocytaires au niveau des espaces portes, on y trouve des mégacaryocytes, des hématies nucléées et des myélocytes éosinophiles.

Quant à la rate, elle est le siège d'*une transformation myéloïde diffuse et complète.* On peut suivre la transformation du tissu lymphoïde en tissu myéloïde. Nous avons pu étudier avec Dominici ces particularités histologiques.

Il s'agit donc ici d'une réaction purement locale, et ce fait présente un double intérêt.

Ce fait apporte de plus un très gros argument en faveur de la thèse de Dominici qui admet, à l'encontre d'Ehrlich, que les tissus myéloïdes et lymphoïdes chez l'adulte existent à des degrés de balancement variable dans les organes hématopoiétiques. Il peut donc se former au niveau d'un organe comme la rate, spécialisé chez l'adulte vers la fonction lymphoïde, une reviviscence de son tissu myéloïde resté latent jusqu'alors, sans qu'il soit nécessaire d'admettre l'hypothèse d'Ehrlich d'une métastase myéloïde par embolie spécifique.

Leucémies (31, 69).

Nous exposons avec Castaigne l'histoire des leucémies d'une façon quelque peu différente de celle qui existait jusqu'ici dans les traités classiques, ces articles ayant été écrits en 1902. Nous appuyant sur les travaux d'Ehrlich et de ses élèves, de Gilbert, Dominici, Jolly, nous classons les leucémies en deux grands groupes : la leucémie lymphatique, comprenant elle-même la leucémie aiguë et la leucémie chronique, et d'autre part, la leucémie myélogène; nous donnons de chacun de ces trois grands syndromes une description clinique et anatomo-pathologique aussi complète que possible. Cette classification, aujourd'hui admise par tous en France, était loin d'être acceptée au moment où cet article fut écrit. Nous avons été des premiers à la proposer, en même temps que nous faisions une étude complète de la leucémie myélogène, qui n'avait été qu'ébauchée jusqu'alors.

Nous rapportons, au cours de cet article, différentes observations personnelles de leucémie lymphatique aiguë, de leucémie lymphatique chronique et de leucémie myélogène.

Lymphomes et pseudo-lymphomes (32, 71)

Nous montrons avec Castaigne qu'il s'agit là d'un groupe de faits très disparates, dont on a pu isoler le lymphome tuberculeux (Sabrazès et Duclion, Berger et Bezançon, etc.), la lymphadénie infectieuse (Bard, Combemale), le lymphosarcome, enfin la lymphadénie pure (adénie de Trousseau).

Nous insistons sur ce fait que cette classe des pseudo-lymphomes tend à être de plus en plus démembrée.

VI. — MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Un cas d'aphasie motrice due à un ramollissement exactement localisé au pied de la 3e circonvolution frontale (6).

Avec le professeur Chauffard nous rapportons l'histoire clinique et l'examen anatomo-pathologique d'un cas d'aphasie motrice sans surdité verbale due à un ramollissement siégeant au niveau du pied de la 3e circonvolution frontale gauche.

Un cas d'ictus cérébelleux consécutif à une tumeur du vermis (26).

Une femme âgée de 33 ans entre dans le service de Brissaud pour des céphalalgies violentes; elle a été soignée chez elle pour de la neurasthénie. On porte le diagnostic de tumeur du cervelet localisée au vermis, en se fondant sur les symptômes que nous verrons plus loin. Le lendemain de son entrée, la malade meurt brusquement (ictus cérébelleux).

L'autopsie montre l'existence d'une tumeur occupant tout le vermis, du volume d'un gros marron d'Inde débordant un peu sur le lobe droit cérébelleux.

Les symptômes présentés par la malade étaient les suivants : douleurs occipitales violentes, vertige avec inclinaison à droite, sans chute, vomissements, asthénie, troubles psychiques. L'examen ophtalmoscopique dénote l'existence d'une double névrite optique œdémateuse très accentuée.

Polynévrite lépreuse unilatérale (28).

Le malade que nous avons étudié avec Brissaud est âgé de 42 ans ; il a fait de nombreux séjours aux colonies. Son affection remonte à l'année 1903 alors qu'il était au Tonkin ; piqué par une mouche à la main gauche, il présenta très rapidement des phénomènes inflammatoires et douloureux à ce niveau.

L'intensité des crises névralgiques, la dissociation incomplète de la sensibilité, la forme même du territoire anesthésié, l'hypertrophie du cubital, le caractère des troubles trophiques, l'absence de reflexe nous semblent plus en faveur d'une polynévrite lépreuse que d'une syringomyélie unilatérale. Le fait d'une polynévrite lépreuse unilatérale est cependant exceptionnel.

Arthropathie trophique de la hanche (29).

Il s'agit dans ce cas de lésions complexes que nous avons interprétées avec Brissaud de la façon suivante :

1° Ostéite atrophique particulièrement marquée au niveau de la partie supérieure de l'os iliaque, suivie de luxation. Cette ostéite semble relever d'un tabes. Ce dernier ne présente qu'un minimum de signes. Mais il n'est pas rare de constater, en cas d'arthropathies tabétiques précoces, une absence presque absolue des autres symptômes de l'ataxie et il semble bien qu'on puisse, à côté d'un tabes mixte, décrire un tabes moteur et un tabes sensitif ou trophique (Brissaud).

2° Ostéite hypertrophique (trochanter et ischion).

L'ostéite hypertrophique tabétique, bien que rare, a déjà été signalée. Charcot et Babinski pensent qu'il s'agit de lésions surajoutées dues à l'arthrite sèche. Nous croyons qu'ici il existe une infection surajoutée et cette infection serait d'origine tuberculeuse.

Nous signalons enfin la bénignité que présentent les poussées phlegmoneuses au niveau des articulations précédemment atteintes.

Myxœdème et tumeur de l'hypophyse. Contribution à l'étude des insuffisances pluriglandulaires (82).

Il s'agit dans le cas que nous avons observé d'une malade qui présenta le tableau clinique classique du myxœdème, sans aucun signe d'acromégalie, et à l'autopsie de laquelle on trouva une atrophie de la plupart des glandes à sécrétion interne, thyroïde, ovaire, surrénales, une persistance du thymus, une hypertrophie très nette des îlots de Langerhans au niveau du pancréas, et enfin une destruction complète de l'hypophyse par une tumeur kystique; la tumeur, de la grosseur d'une mandarine, occupait toute la selle turcique : elle comprimait non seulement les hémisphères cérébraux, mais encore, à sa partie antérieure, la carotide et les deux nerfs optiques; ainsi se trouvent expliqués les troubles de la vision constatés cliniquement. D'ailleurs, cette tumeur avait évolué à la façon d'une tumeur maligne, avait usé le sphénoïde et formé deux prolongements sous forme de deux cordons qui s'étaient creusé un chemin à travers l'os; l'un, antérieur, avait envahi le sinus sphénoïdal si bien qu'une sonde introduite dans cette cavité aboutissait vers les fosses nasales; le second, inférieur, perforait la base de l'os vers le pharynx.

A propos de ce cas, nous discutons les observations où sont relatés les rapports entre les lésions de la thyroïde et de l'hypophyse; dans quelques-unes, on trouve notée la coexistence du myxœdème, mais dans aucune nous ne trouvons signalé d'une façon précise, comme dans notre observation, l'état des différentes glandes vasculaires sanguines.

Nous terminons par un exposé de la question des insuffisances pluri-glandulaires.

Troubles pupillaires et inégalité pupillaire temporaire à bascule dans le syndrome de Basedow (85).

Nous avons recherché, avec Sainton, à propos d'un cas de goître exophtalmique, les troubles pupillaires que l'on pouvait voir

survenir dans le goître exophtalmique. Sur un total de 230 cas, nous avons trouvé que les troubles pupillaires signalés, pouvaient se ranger dans quatre catégories. Les faits ou il y a dilatation pupillaire, ceux où il y a rétrécissement, ceux où il y a dilatation, puis rétrécissement; c'est le premier cas qui est de beaucoup le plus fréquent.

Dans notre observation, le point intéressant, réside dans ce fait que la dilatation inégale des pupilles a été un phénomène alternant; il y a eu inégalité pupillaire à bascule et ce symptôme a été passager.

Après avoir discuté les différentes théories pathogéniques, que suscite ce symptôme, nous nous sommes demandé si les phénomènes pupillaires présentés par notre malade ne sont pas d'ordre toxique (hyperthyroïdie); du reste, notre malade présentait, en même temps que les signes pupillaires, de véritables crises dyspnéiques qui avaient tout à fait l'allure des crises de dyspnée toxique.

ENCÉPHALITE LÉTHARGIQUE

Encéphalite léthargique à évolution prolongée avec recrudescence tardive. Grossesse intercurrente (245).

La maladie a procédé en deux temps séparés par un stade intermédiaire où la patiente a pu reprendre ses occupations et mener à terme une grossesse normale; l'enfant n'était pas atteint de l'affection.

Après dix mois de semi-guérison, une nouvelle poussée évolutive s'est faite avec phénomènes permettant de penser à une atteinte médullaire; cette recrudescence s'est accompagnée d'un ptyalisme extrêmement intense et d'hyperglycorrachie.

Hémorragie méningée et encéphalite léthargique (223).

Une jeune fille de 18 ans est prise brusquement de céphalalgie et de léthargie; le liquide céphalo-rachidien d'abord franchement hémor-

ragique devient ensuite citrin; il est très hypertendu; il renferme 3 gr. 66 de sucre; cette malade est reprise à 3 ans d'intervalle, par deux fois, d'accidents absolument analogues. L'injection au rat du liquide céphalo-rachidien a déterminé de la somnolence, de la photophobie avec hérissement des poils.

Encéphalite léthargique en trois phases assez distinctes : hoquet, myoclonie, léthargie.

Le premier symptôme fut le hoquet; un mois après survinrent les secousses myocloniques, enfin 12 jours après la somnolence; le malade fut traité avec de l'iode colloïdal en injection sous-cutanée et de l'urotropine en ingestion. L'affection se termina par la guérison.

Un cas d'encéphalite épidémique à localisation bulbo-protubérantielle (308).

La malade était atteinte de paralysie faciale droite, de troubles douloureux dans les jambes et les membres supérieurs; les réactions fibrillaires et musculaires étaient très intenses. Puis survinrent une paralysie faciale gauche, un trismus bilatéral, quelques secousses myocloniques, une paralysie récurrentielle complète du côté gauche; la malade finissait par succomber.

Nous avons pratiqué des inoculations sur la cornée du lapin et des injections intracérébrales d'émulsion de substance nerveuse.

Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude en injections intraveineuses (320).

Cette méthode préconisée par Carnot et Blamoutier nous a donné dans un cas des résultats remarquables; la disparition des symptômes suivit très rapidement l'injection; quand on cessait celle-ci, les symptômes réapparaissaient pour disparaître à nouveau quand on recommençait les injections. La guérison complète put être obtenue. L'ingestion du médicament ne nous a pas donné les mêmes résultats. Nous n'avons, du reste, pas constamment obtenu ces effets thérapeutiques chez tous les malades traités.

Les injections intraveineuses de chlorure de calcium dans la tétanie (301).

L'observation que nous rapportons montre, d'une façon presque expérimentale, l'action du chlorure de calcium sur une malade atteinte de tétanie.

Nous insisterons sur les conclusions suivantes :

1° Tout d'abord, l'inefficacité absolue de l'opothérapie parathyroïdienne déjà constatée par plusieurs auteurs;

2° Ensuite l'action favorable — déjà bien connue — du chlorure de calcium en ingestion. Les crises s'espacent et diminuent de fréquence; mais elles ne disparaissent qu'après quelques jours. Si l'action est sûre, elle est lente à se produire et, pendant ce temps, la malade est exposée à des crises très douloureuses; les doses de médicament doivent être assez fortes;

3° Au contraire, l'injection intraveineuse de chlorure de calcium à faible dose a une action *instantanée* sur les crises de tétanie.

Cette injection est inoffensive et très bien tolérée lorsqu'on prend les précautions voulues, et sur lesquelles il est inutile de s'étendre.

En dehors de cette action immédiate et quasi instantanée, nous insisterons sur la durée temporaire de l'effet thérapeutique. D'où la nécessité pour prolonger cette action de combiner l'ingestion, méthode à action plus lente, mais aussi plus durable, avec l'injection qui pare immédiatement aux accidents.

Il est intéressant de souligner la différence entre les doses employées.

Un gramme en injection intraveineuse a suffi chez notre malade pour juguler la crise, alors qu'il fallait prescrire 6 grammes en ingestion pour avoir un effet réellement utile.

VII. — MALADIES DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Examen de l'exsudat et de la perméabilité pleurale au cours des pleurésies rhumatismales (10).

L'existence d'épanchements pleuraux au cours du rhumatisme articulaire aigu est bien connue depuis la description de Lasègue, mais on discute encore pour savoir si ces épanchements sont dus à une inflammation spécifique de la plèvre, ou si, au contraire, ils ne sont pas produits par une tuberculose pleurale, ou peut-être par une congestion pulmonaire entraînant de l'œdème sous-pleural avec exsudat dans la cavité séreuse.

Nous avons pu observer avec Castaigne six cas d'épanchements pleuraux survenus au cours du rhumatisme articulaire aigu.

Dans ces cas, nous avons examiné le liquide au point de vue cytologique et bactériologique et nous avons pratiqué l'épreuve de la perméabilité pleurale.

Examen bactériologique. — Les cultures en milieux aérobies ont été négatives dans tous les cas. Une seule fois, nous avons trouvé, par culture anaérobie, sur lait carbonaté, un bacille ressemblant à celui décrit par Achalme.

Inoculation aux cobayes. — Dans tous les cas, on a injecté à plusieurs cobayes une forte quantité de liquide pleural; aucun d'eux ne présentait de lésions tuberculeuses quand nous les avons sacrifiés.

Examen cytologique. — La formule cytologique que nous avons constatée n'est pas absolument identique dans nos différents cas, que l'on peut, à ce point de vue, diviser en deux groupes : dans un premier, correspondant à trois cas, on ne trouve guère que des polynucléaires, à peine quelques lymphocytes, quelques gros

mononucléaires et un ou deux placards endothéliaux par chaque champ de la préparation.

Dans notre second groupe, les cellules endothéliales représentent l'élément prédominant et, à côté d'elles, on voit des polynucléaires, des mononucléaires et de nombreux globules rouges.

Perméabilité pleurale. — Elle fut étudiée avec le bleu de méthylène et le salicylate de soude, que l'on injectait successivement dans la plèvre, puis dans le tissu cellulaire sous-cutané. L'absorption au niveau de la plèvre se faisait aussi rapidement et d'une façon aussi intense que l'absorption sous-cutanée.

De ces six examens d'épanchements pleuraux survenus au cours du rhumatisme articulaire aigu, on peut tirer une première conclusion, à savoir que, dans ces six cas, tout au moins, le bacille de Koch n'est pas intervenu dans la production de l'épanchement, comme le prouvent les inoculations négatives au cobaye, et, dans deux cas, les cultures négatives sur milieu de Bezançon et Griffon.

Ces épanchements se comportent, au point de vue cytologique, tout différemment que les pleurésies tuberculeuses.

Nous croyons que certains de ces épanchements se sont produits sous l'influence de lésions pulmonaires sous-pleurales, ce sont les cas où le cyto-diagnostic a montré de nombreux placards endothéliaux. Notre autre groupe de faits, dans lesquels l'examen cytologique nous a montré que les polynucléaires étaient l'élément prédominant, correspondait, selon nous, à une véritable inflammation pleurale comparable à celle qui se passe sur les séreuses articulaires et le péricarde.

Manifestations pulmonaires au cours de l'épidémie de grippe et leur traitement (183-188).

Notre étude a porté sur les manifestations pulmonaires au cours de l'épidémie de grippe survenue aux armées en 1918 et sur leur traitement.

L'épidémie de grippe qui a débuté dans les premiers jours de mai 1918 a conservé pendant un certain temps un caractère de bénignité très particulier.

L'affection avait un début brusque et dramatique, la température s'élevait à 40° et 41°. L'état général était d'emblée très atteint : asthénie marquée, courbature généralisée, rachialgie, céphalée violente, catarrhe oculo-nasal. On constatait à l'auscultation quelques râles disséminés dans la poitrine : râles sibilants et ronflants, quelques gros sous-crépitants humides. Puis, brusquement, le quatrième jour, plus rarement le cinquième et le sixième, la température tombait et les phénomènes morbides disparaissaient presque instantanément ; peu ou pas d'asthénie consécutive.

La soudaineté du début est à rapprocher de la subite disparition de tout trouble morbide.

Ce type clinique très particulier se retrouvait presque uniformément au moment où l'épidémie battait son plein. On ne notait que quelques cas très rares de broncho-pneumonie ordinairement bénigne.

Sans doute, on pouvait observer, à côté de ce type habituel, des formes un peu particulières : type de laryngo-bronchite, type intestinal, type éruptif avec érythème scarlatiniforme ou morbilliforme, enfin type larvé ; mais ces formes ne différaient que très peu du tableau clinique commun.

On pouvait à juste titre caractériser cette variété d'épidémie de grippe sous le nom de *maladie des quatre jours*.

Mais à mesure que le nombre des sujets atteints se faisait plus restreint, on assistait à l'éclosion de nouvelles formes cliniques. L'épidémie à son déclin revêtait brusquement des caractères de gravité exceptionnelle.

Le facteur principal de celle-ci résidait dans des localisations pulmonaires ou plutôt broncho-pulmonaires, et nous exposons les différents types cliniques que nous avons pu observer.

Formes cliniques. — Nous étudions successivement les manifestations bronchitiques simples, la congestion pulmonaire, les broncho-pneumonies. Nous décrivons parmi celles-ci la forme foudroyante suraiguë, les formes aiguës à type de broncho-pneumonie suppurée, à type d'hépatisation grise et à type d'abcès multiples disséminés, la forme aiguë commune, la forme prolongée, la forme à rechute, les formes compliquées (pleurésie, albuminurie, phéno-

mènes cérébro-méningés). Nous donnons une étude bactériologique de ces différents cas et une étude radioscopique. Enfin, nous insistons sur le traitement des broncho-pneumonies grippales et sur l'emploi des injections intra-veineuses d'or colloïdal et des abcès de fixation.

Injections intratrachéales d'huile goménolée (197).

Nous étudions ce mode de traitement, en précisant les indications et contre-indications, la technique et les résultats. Nous rapportons à ce sujet des observations de malades traités par cette méthode.

Nous avions du reste employé la méthode des injections intratrachéales d'huile goménolée dès 1915 chez les soldats atteints par les premières vagues de gaz chlorés envoyés par les Allemands en avril. Il nous avait semblé que, d'une part les accidents pulmonaires secondaires étaient plus rares chez les sujets injectés et que d'autre part, chez ceux qui présentaient déjà des accidents bronchopulmonaires, on obtenait assez fréquemment de véritables succès thérapeutiques.

Nous avons également, aux armées, pratiqué avec le docteur Auban des injections non plus par la voie glottique, mais par injection directe à travers la trachée, en enfonçant l'aiguille directement dans la paroi du conduit.

Sérothérapie pulmonaire par voie trachéale (218).

Nous avons fait pénétrer le sérum antistreptococcique, antivibrion, antipneumococcique, soit par la méthode transglottique pratiquée sous le contrôle du miroir après anesthésie du pharynx, soit par des injections intercrico-thyroïdiennes ou transtrachéales.

Les quantités utilisées étaient de 20 à 30 centimètres cubes de sérum. Nous avons obtenu par cette méthode thérapeutique d'excellents résultats.

Gangrène pulmonaire et sérothérapie (207).

Nous publions l'histoire d'un sujet atteint de gangrène pulmonaire traitée et guérie par les injections intratrachéales, intraveineuses et intramusculaires de sérum antigangréneux et antistreptococcique.

Nous avons pu suivre les résultats par la radioscopie.

Nous estimons que la voie laryngo-trachéale semble la plus indiquée et la plus active; nous avions commencé par pratiquer des injections par voie transtrachéale en pénétrant dans l'espace intercricothyroïdien; nous n'avons pas osé persister dans cette voie de peur de provoquer un abcès superficiel gangréneux; il est intéressant, cependant, de noter que notre injection n'a produit aucune réaction locale. Par mesure de prudence, nous avons opéré par voie transglottique, mais notre outillage imparfait ne nous permettait d'injecter que des doses relativement minimes de sérum. Aussi avons-nous associé à la méthode intralaryngée la voie intraveineuse et intramusculaire.

Au sérum antigangréneux, nous avons joint le sérum antistreptococcique, étant donnés les résultats de l'examen bactériologique pratiqué chez notre malade.

L'amélioration nous a semblé plus particulièrement marquée lorsque nous avons usé des injections intralaryngées.

Mais nous estimons que l'association des différentes voies d'introduction du sérum a un réel avantage.

Par les voies intraveineuse et intramusculaire, nous avons pu injecter aisément de fortes doses de sérum et il semble bien qu'en pleine phase aiguë de la maladie, il soit tout particulièrement indiqué d'agir vite et de façon massive.

Lorsque le sphacèle se circonscrit et prend une allure subaiguë, que la dyspnée est moins violente, l'injection intralaryngée ou intratrachéale est tout particulièrement indiquée.

On a dit que le sérum antigangréneux ne pouvait agir d'une façon spécifique; nous ne discutons pas ici le mécanisme de son action; nous relatons seulement l'effet thérapeutique obtenu.

VIII. — MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF, DU FOIE ET DU PANCRÉAS

Hémorragie intestinale mortelle dans un cas de pneumonie (5).

Il s'agit d'une localisation rare de la pneumococcie.

Le malade fut atteint, au douzième jour de sa pneumonie, d'hémorragies intestinales répétées, profuses, qui amenèrent la mort. L'examen macroscopique et histologique des lésions a permis de constater la présence d'ulcérations multiples qui sont à rapprocher de celles décrites par Dieulafoy dans la gastrite pneumococcique.

Tubage duodénal dans les ictères chroniques et les cholécystites (244).

Nous montrons l'intérêt du tubage duodénal pour localiser avec exactitude le siège d'une tumeur comprimant les voies biliaires.

On constate parfois de la bile dans le liquide duodénal, malgré une décoloration complète des matières. Enfin, nous avons signalé les effets thérapeutiques obtenus par l'épreuve de Meltzer-Lyon en cas de dilatation de la vésicule biliaire.

Lésions cellulaires dans les cirrhoses humaines (100).

Les cas observés par nous sont encore peu nombreux; nous avons utilisé pour recueillir du foie, la technique de Tuffier et Mauté; avec une aiguille spéciale, on prélève un cylindre de tissu hépatique (véritable biopsie). Nous avons pu étudier ainsi les modifications des cellules hépatiques qui nous ont paru identiques à celles que nous avons observées chez l'animal.

Kyste hydatique double du foie. Mort subite par rupture dans le canal hépatique (4).

L'ouverture des kystes hydatiques dans les voies biliaires n'est pas très rare. On considère même cette éventualité comme relativement favorable, la bile devant exercer son pouvoir antiseptique sur les hydatides. A ce point de vue, notre observation s'écarte absolument des cas connus. La mort est due évidemment à la résorption rapide du liquide hydatique au niveau de la muqueuse intestinale et à l'intoxication qui en a été la conséquence.

Au point de vue de l'histologie pure, le cas que nous rapportons avec F.-X. Gouraud nous semble fournir un argument en faveur de l'existence de l'hypertrophie compensatrice. A l'examen macroscopique, l'augmentation de volume du lobe gauche (le lobe droit renfermant le kyste) était évidente, puisqu'à lui seul, il formait comme un petit foie. L'examen histologique montrait d'une façon nette des figures, que les uns interprètent dans le sens de l'hypertrophie compensatrice, les autres dans le sens de l'hépatite nodulaire. Enfin, interrogée de multiples façons, la cellule hépatique, s'est toujours révélée suffisante : taux d'urée normal, absence d'urobiline, glycosurie alimentaire négative, élimination du bleu de méthylène suivant le rythme continu, etc.

Rétention pancréatique dans le cancer de la tête du pancréas (90).

Nous avons pratiqué avec Lœper chez deux malades atteints de cancer de la tête du pancréas, l'examen du sérum et de l'urine au point de vue de l'amylase. Dans la phase de distension, nous avons noté une amylasémie et une amylasurie excessive, coexistant avec la disparition, presque absolue, de l'amylase fécale. Dans la phase d'atrophie ou de sclérose, on constate un abaissement considérable du taux de l'amylase sanguine et de l'amylase urinaire.

IX. — INTOXICATIONS

Accidents occasionnés par les gaz toxiques ou asphyxiants (170).

Comme médecin-chef de l'hôpital de Zuydcoote, puis comme médecin consultant de la Ire armée, nous avons été à même d'examiner les premiers cas d'intoxication par les gaz chlorés, puis par l'ypérite; nous avons pu, dans la suite, observer un très grand nombre de cas de ces intoxications chez des soldats, dès les premières heures de leur intoxication. Nous avons rédigé sur ce sujet, notamment au point de vue clinique, anatomo-pathologique et thérapeutique, une série de mémoires qui ont été envoyés à la Direction du Service de santé et qui n'ont pas été publiés. Nous avons cependant relaté dans un article du *Paris Médical* les effets produits sur l'organisme par la fameuse attaque allemande du 22 avril 1915, sur l'Yser, qui fut le début de la guerre des gaz.

Nous décrivons les diverses formes cliniques, les accidents immédiats, les accidents tardifs et les formes atténuées qui furent observées chez certains soldats qui se garantirent avec des mouchoirs imbibés de café ou même d'urine.

Nous publions les lésions anatomo-pathologiques constatées et nous relatons, les divers procédés thérapeutiques que nous avons employés à ce moment.

Nous insistons notamment sur les heureux effets des injections sous-cutanées d'oxygène auxquelles nous restâmes fidèles lorsqu nous eûmes à traiter au cours de la guerre un nombre considérable de ces intoxiqués.

Intoxication oxycarbonée; gangrène sèche cutanée (319).

Nous publions un cas de gangrène cutanée limitée du pied, survenue 3 jours après une intoxication par le gaz d'éclairage. Le liquide céphalo-rachidien présente une polynucléose très nette avec liquide clair, pas d'azotémie, réaction de Wassermann négative dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

Amaurose quinique (246).

Après ingestion massive de 9 grammes de sulfate de quinine, le malade présente pendant 48 heures de l'hémoglobinurie, de l'oligurie pendant 4 jours, qui fut remplacée par une polyurie de 4 litres pendant une semaine, de 2 l. 1/2 pendant une deuxième semaine avec élimination très abondante de chlorures pendant plusieurs jours (29 gr. 48 par 24 heures), alors qu'il n'avait jamais existé aucune trace d'œdème.

La manifestation la plus curieuse fut une amaurose immédiate et longtemps prolongée. Nous avons étudié avec Coutela cette amaurose quinique avec dilatation extrême des pupilles, papilles blanches à bords nets avec artères petites.

On constate un agrandissement progressif du champ visuel qui s'étend plus vite dans le sens horizontal que dans le sens vertical et plutôt du côté temporal que du côté nasal.

Vomissements incoercibles de la grossesse et médication adrénalinique (206, 212).

Nous avons obtenu chez plusieurs malades la cessation complète et définitive des vomissements par l'emploi de l'adrénaline; le médicament a été prescrit à la dose de 1 à 2 milligrammes par jour en injections sous-cutanées, en ingestion ou en lavement. Nous avons étudié les effets du médicament sur la tension artérielle et sur l'acidose. La tension artérielle n'a pas subi de modification; il n'en a pas été de même de l'acidose.

Il semble bien qu'il faille dissocier l'action de l'adrénaline sur les vomissements, sur l'acidose et celle sur la tension artérielle.

Nous sommes loin de considérer que tous les cas de vomissements incoercibles de la grossesse soient justiciables du traitement adrénalinique.

X. — TRAVAUX DIVERS

Suc protéidique chez les cancéreux (247).

Nous avons étudié chez un certain nombre de cancéreux les modifications de la glycémie protéidique; celle-ci est nettement plus élevée que normalement; on constate parfois des chiffres dépassant de 4 fois la teneur en suc protéidique du sang normal. Les chiffres les plus élevés du sucre protéidique ont été trouvés chez les cancéreux présentant des métastases multiples, avec cachexie marquée.

Les troubles profonds dans le fonctionnement de l'organisme ont donc une répercussion marquée sur le « milieu intérieur », et l'étude de la glycémie protéidique, complétée par l'étude de l'azote des diverses substances protéidiques, constitue un moyen d'investigation nouveau qui permet de suivre, chez le même individu, les variations en qualité et en quantité de divers constituants du plasma sanguin. Il y a là un élément important de pronostic.

Sporotrichoses (74).
Sporotrichose intra-musculaire chez l'homme et sporotrichoses expérimentales.

Nous avons été à même d'étudier en 1905 un cas de mycose humaine alors que l'affection était peu connue et que n'avait paru sur la question que le travail de de Beurmann et Ramond en 1903. Depuis ce temps, la question de la sporotrichose avec les Mémoires de de Beurmann et Gougerot a pris une extension considérable. Le cas étudié en 1905, ne fut du reste publié que beaucoup plus tard en 1907.

Ce travail comprend une partie clinique et une partie expérimentale.

I. Partie clinique. — Ce cas est le premier qui ait paru à ce moment, de tumeur sporotrichosique intra-musculaire; il présente une autre particularité : c'est que les poussées qui sont survenues furent accompagnées de douleurs diffuses, de phénomènes fébriles et de troubles généraux.

Nous avons fait une étude histologique complète de la tumeur recueillie par biopsie et nous avons décrit dans cette tumeur deux zones : zone gommeuse centrale, zone de tissu conjonctif en réaction inflammatoire simple périphérique. La zone gommeuse se caractérise par une transformation épithélioïde des cellules fixes, un afflux de polynucléaires, de cellules lymphatiques; çà et là, on constate des nodules épithélioïdes purs, sans polynucléaires, avec au centre, une cellule géante, mais ces productions nodulaires sont peu nombreuses.

II. Partie bactériologique et expérimentale. — Nous avons pendant une longue période de temps recherché les différents caractères du champignon, sa culture sur différents milieux et établi sa morphologie. Il nous a semblé que notre parasite devait être rangé dans le genre *Sporotrichum* à côté du *Sp. Beurmanni* étudié par Matruchot et Ramond en 1905.

Nous avons pratiqué des inoculations nombreuses, soit avec le pus, soit avec des cultures d'âge différent. Les animaux d'expérience ont été : le lapin, le cobaye, la souris blanche, le rat blanc. L'injection a été soit intra-péritonéale, soit sous-cutanée, soit intra-musculaire, soit intra-oculaire, soit intra-vulvaire, soit intra-mammaire.

Les lésions les plus intéressantes que nous avons obtenues ont été la formation d'arthrites purulentes avec ulcérations volumineuses contenant le parasite à l'état pur, et des déterminations viscérales.

Lipomatose symétrique (130).

Nous publions l'histoire de deux malades atteints de lipomatose symétrique; chez l'un, les tumeurs sont relativement peu nombreuses; chez l'autre, au contraire, on en note plus de 100.

Ces tumeurs présentent les caractères suivants : elles se développent insidieusement et lentement puisque l'affection date de plus de dix ans, ne s'accompagnent d'aucun phénomène douloureux, en dehors de quelques douleurs névralgiques; ces tumeurs sont disposées assez symétriquement. Cette symétrie n'est peut-être pas absolue; cependant, elle existe pour la plupart des tumeurs; la disposition de celles-ci semble se faire en amas ou en traînées et elles paraissent se disposer suivant un type radiculaire.

Nous avons pu pratiquer une biopsie, chez un des sujets, le second : il s'agit nettement d'un lipome; la trame fibreuse est assez marquée; elle renferme par places des vaisseaux en assez grande abondance; il ne s'agit cependant pas de fibrolipome, mais de lipome vrai.

Exostoses ostéogéniques multiples (133).

Notre observation d'exostoses multiples présente les particularités suivantes.

Il s'agit d'un cas d'exostoses ostéogéniques multiples vraies, suivant la dénomination d'Ollier et de Reubsaet en ce sens :

a) Que ces exostoses se sont développées dès le tout jeune âge;

b) Que ces exostoses constituent une dystrophie relativement régulière. Les exostoses sont symétriques; cependant, elles sont plus développées d'un côté que de l'autre. Or, le côté le plus atteint est également celui qui présente un minimum de développement en longueur; en sorte qu'on pourrait se demander si le squelette ne perd pas en longueur ce qu'il gagne en néoformation.

Il diffère des autres cas publiés :

a) Parce que l'affection n'est ni héréditaire, ni familiale (caractère du reste inconstant dans les autres observations publiées);

b) Parce que, à côté d'exostoses véritables, survenant sur l'os à l'union de la diaphyse et de l'épiphyse, il existe au genou gauche une production osseuse indépendante de l'os lui-même et mobile sur lui; nous ne saurions affirmer si cette indépendance est primitive ou secondaire (accidentelle par rupture du pédicule osseux);

c) Parce qu'il semble que, malgré l'âge du malade (vingt-sept

ans) et bien que toutes les productions osseuses semblent, au dire du patient, avoir cessé leur accroissement depuis longtemps, les os semblent encore être, à l'heure actuelle, le siège d'un processus actif, comme en témoignent du reste, les phénomènes douloureux que le sujet présente actuellement et qui semblent devoir être mis sur le compte soit d'une compression du sciatique, soit de poussées ostéogéniques nouvelles.

Notons enfin que la réaction de Wassermann, faite deux fois chez notre malade, a été deux fois négative.

Nous ferons remarquer en terminant que la forme de ces exostoses est très variable.

Tantôt il s'agit d'une augmentation massive de la diaphyse : particulièrement, pour la tête du péroné qui présente des dimensions monstrueuses;

Tantôt les productions osseuses sont plus irrégulières, présentent à leurs surfaces quelques aspérités, mais font corps avec l'os et s'insèrent sur lui par une large base;

Tantôt enfin, il s'agit de productions exubérantes très irrégulières et rattachées à l'os par un pédicule plus ou moins mince.

Ostéomes musculaires post-traumatiques (205).

Notre malade, après un traumatisme grave de la partie inférieure de la cuisse droite datant de deux ans, qui a occasionné un vaste hématome sans plaie, a présenté des phénomènes douloureux qui ont été en s'aggravant.

Il est assez difficile de pouvoir établir nettement le début des productions osseuses; nous n'avons comme seule indication que les renseignements fournis par le malade lui-même qui, six mois après l'accident, aurait perçu lui-même la tumeur osseuse externe; celle-ci, d'après lui, aurait toujours présenté le même volume; il n'en soupçonnait donc nullement l'étendue.

Notre cas semble remarquable, d'une part, par l'étendue extrême du processus ossifiant développé dans les muscles de la région postérieure de la cuisse; d'autre part, par l'aspect très particulier que revêt cet ostéome.

Il paraît en réalité constitué :

1° D'une masse très volumineuse envoyant des prolongements multiples dans les muscles de la région postéro-inférieure de la cuisse, prolongements en languettes plus ou moins anastamosées. La masse semble adhérente au fémur; on perçoit cependant dans certaines de ses parties un léger degré de mobilité tenant très probablement à la longueur des prolongements osseux;

2° D'une seconde masse plus petite, de la grosseur et de l'étendue d'un doigt, mobile, faisant corps avec le demi-membraneux, et ayant, semble-t-il, une véritable indépendance par rapport à l'autre tumeur. Cette masse osseuse paraît entourée comme d'une gangue conjonctive plus molle, incluse elle-même dans le muscle. Toutes ces masses sont franchement opaques aux rayons et il paraît difficile actuellement de différencier les stades classiques d'ostéomes jeunes, dont le centre seul est opaque aux rayons X, et l'ostéome vieux entièrement opaque.

Cette tumeur s'est développée à la suite d'un coup de pied de cheval; elle détermine à l'heure actuelle des troubles douloureux et une certaine impotence fonctionnelle, puisque c'est pour une « sciatique » que notre malade est entré à l'hôpital.

Nous discutons à ce propos la pathogénie des ostéomes musculaires et nous admettons une pathogénie unique pour les ostéomes libres et les ostéomes adhérents, nous rattachant à la théorie de la myosite ossifiante.

Traitement de la gelure des pieds et des brûlures (182).

Nous donnons une formule pratique et simple, à base de paraffine, qui permet d'obtenir une sédation rapide des douleurs et la prompte guérison sans cicatrices vicieuses; il ne s'agit pas là d'un traitement nouveau, mais de la publication d'une formule permettant d'obtenir facilement un produit à base de paraffine.

TRAVAUX EFFECTUÉS

SOUS LA DIRECTION DE M. F. RATHERY

Je crois devoir terminer mon exposé par une liste des thèses dont j'ai inspiré ou dirigé les recherches :

Etude expérimentale des lésions du rein et du foie provoquées par le chloroforme et l'éther (M. SAISON, 1910).

Essai pathogénique de certaines formes cliniques de la maladie de Paget (LUGNIER, 1913).

Influence de l'alimentation azotée sur le coefficient d'assimilation des hydrates de carbone chez les diabétiques (E. LIÉNARD, 1913).

Valeur pronostique et diagnostique de la recherche systématique de la tension artérielle chez les diabétiques simples (COADER, 1913).

Les corps créatiniques urinaires (M. DEFFINS, 1919).

Contribution à l'étude des diurétiques dans les néphrites azotémiques (M. BOUCHERON, 1919).

Les injections transtrachéales d'huile goménolée dans les broncho-pneumonies aiguës (A. ROBERT, 1920).

Contribution à l'étude de la médication iodique. Administration de l'huile iodée en injections intraveineuses (J. CARTIER, 1920).

Etude sur la viscosité sanguine chez les diabétiques (CH. ROUSSEAU, 1920).

Glycémie et hypertension au cours de la néphrite chronique (A.-J. DEVAUCHELLE, 1920).

Des abcès éberthiens (F. DEVAL, 1920).

Les néphrites chroniques sans albuminurie (H. GESTAT, 1922).

Mesure de la tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire (R. FONTAINE, 1922).

Etude de l'insuffisance pancréatique externe dans le diabète sucré (C. Brulon, 1922).

Les variations du sucre libre et du sucre protéidique du plasma au cours des néphrites (F. Bordet, 1922).

Contribution à l'étude des colibacillémies à forme typhoïde (P. Trystram, 1923).

Contribution à l'étude de l'action du bismuth sur le rein (Ch.-J. Richard, 1923).

Gangrène dans l'intoxication oxycarbonée (M. Axel, 1924).

TABLE DES MATIÈRES

Introduction. — Aperçu général des travaux . . . . . . I à XIX
Titres 1
Liste chronologique des publications 3
Travaux didactiques 18

PREMIÈRE PARTIE

RECHERCHES DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE ET DE PATHOLOGIE COMPARÉE

I. — *Le Rein* 21
I. — **Histologie normale** 23
Altérations cadavériques 23
Technique histologique 24
Structure du tube contourné normal 26
Bordure en brosse 27
Structure fine du protoplasma de la cellule rénale 33
II. — **Histo-physiologie de la sécrétion urinaire** 34
A. — ÉTUDE ANALYTIQUE 34
1° Modification sécrétoire chez le lapin et le chien 34
2° Modification sécrétoire chez le rat 35
3° Modification sécrétoire chez le poulpe 43
4° Modification sécrétoire chez le tupinambis teguixin . . . 44
B. — ÉTUDE SYNTHÉTIQUE . . . .
Rôle du glomérule 45
Rôle des tubes contournés 45
Alternance fonctionnelle 45
Étude par la microphotographie sur le tissu rénal frais des modifications histo-physiologiques de la cellule rénale . 46
Étude du rein au cours des polyuries répétées 46
Nouvelle théorie sur la sécrétion rénale 46
III. — **Les néphrites expérimentales et l'anatomie pathologique du rein** 47

A. — Procédés d'études 47
Procédés *in vivo* 47
Procédés *in vitro* 48
B. — Lésions expérimentales du tube contourné 49
Action de diverses substances toxiques sur le tube contourné. 49
Étude *in vivo* 49
Étude *in vitro* 52
C. — État fonctionnel du rein comparé a son aspect histologique et a sa composition chimique 52
D. — Néphrite par le sublimé 53
E. — Altérations rénales provoquées par le chloroforme . . 59
F. — Altérations rénales provoquées par l'éther 60
G. — Action du protoxyde d'azote en inhalation sur le rein. 61
H. — Étude expérimentale de l'action du chlorure de sodium sur le tube contourné 61
Étude *in vivo* 62
Étude *in vitro* 62
Osmonocivité du NaCl vis-à-vis de l'épithélium rénal 63
Liquide réno-conservateur 66
I. — Lésions du rein produites par injections d'acides gras de savon et d'éther. Lésions par inanition 67
J. — Lésions du rein a la suite d'injections des acides butyrique, oxybutyrique α et β 68
K. — Lésions expérimentales par le blanc d'oeuf 68

IV. — **Physiologie pathologique du rein et thérapeutique expérimentale** 71

1° Physiologie pathologique de l'albuminurie 71
2° Les néphrotoxines 73
2° Toxicité de l'émulsion rénale 74
Les néphrotoxines provoquées artificiellement par l'injection à l'animal de parenchyme rénal 75
Les néphrotoxines fabriquées spontanément dans l'organisme par le rein malade 75
3° Hérédité rénale 78
Étude *in vivo* des lésions transmises congénitalement. 81
Etude *in vitro* des liquides amniotiques 81
4° Effets diurétiques des urines de crise 82
5° Troubles du métabolisme a la suite de la ligature expérimentale des uretères 84
6° Effets des ligatures temporaires des veines rénales . . 84

7° INFLUENCE DES PRÉPARATIONS BISMUTHIQUES SUR LA SÉCRÉTION URINAIRE ET L'ÉTAT HISTOLOGIQUE DU PARENCHYME RÉNAL . . . 84

V. — **Perfusion rénale** 85

Technique de perfusion rénale 85
Influence de l'état du parenchyme rénal 86
Influence du système nerveux sur la réaction rénale . . . 86
Rôle de la tension et de la viscosité sur le débit sanguin, sur la diurèse et la tension intra-urétérale 88
Sécrétion de l'urée, du chlorure de sodium et du glucose au cours des perfusions rénales 88
La technique de la perfusion rénale appliquée à l'étude des diurétiques 89

II. — ***Le Foie*** 90

I. — **La cellule hépatique normale** 91

Etat clair de la cellule hépatique 91
Etat granuleux de la cellule hépatique normale 92
Etude des mitochondries de la cellule hépatique 94

A. — Permanence des mitochondries dans le protoplasma de la cellule hépatique 94
B. — Composition des mitochondries 96
C. — Constitution du tissu hépatique et quantité de mitochondries mises en évidence par les méthodes histologiques 98
D. — Morphologie de la cellule hépatique à l'état frais et après l'action de différents fixateurs 98

II. — **La cellule hépatique pathologique** 100

Altérations cadavériques 100
Lésions expérimentales de la cellule hépatique 102
Réaction du foie à diverses substances organiques 102
Lésions du foie à la suite d'injection des acides butyriques, oxybutyriques α et β 109
Réaction du foie aux toxines et à certains poisons chimiques minéraux 109
Action du chloroforme sur le foie 109
Action de l'éther sur le foie 110

III. — **Parallélisme entre la composition chimique du tissu hépatique et ses aspects cytologiques** 112

IV. — **Formation du foie gras au cours du gavage de l'oie** . 114

V. — **Foie. Plasma sanguin et sucre protéidique. Nouvelle fonction du foie** 114
VI. — **Foie du chien parathyroprivé** 116

III. — *Le Pancréas* 117

I. — **Diabète pancréatique expérimental** 117
A. — Diabète expérimental et glycémie 117
B. — Excrétion des corps cétoniques et de l'acide β oxybutyrique chez les chiens dépancréatés 119

II. — **Insuline. Recherches expérimentales** 119
A. — Préparation et mode d'action de l'insuline 119
B. — Mode de titration de l'insuline 122
C. — Emploi de l'insuline par voie nasale chez le chien. . 122
D. — Sucre protéidique et insuline 122
E. — Glycolyse aseptique; action de l'insuline *in vitro* . . 123
F. — Action de l'insuline chez les chiens thyroïdectomisés. 123

IV. — *Les glycémies expérimentales* 124
A. — Sucre protéidique 124
1° Recherches concernant le sucre protéidique et ses variations physiologiques 124
2° Recherches concernant le sucre protéidique à l'état pathologique 124
B. — Glycémies adrénaliniques 125
1° Hyperglycémie et glycosurie adrénaliniques 125
2° Variations du sucre protéidique après injection d'adrénaline 125
3° Effets des doses adrénaliniques isomères optiques sur la glycémie 127
4° Action antagoniste de l'ergotinine sur la glycosurie adrénalinique 127
C. — Variations de la glycémie chez le chien après splénectomie 128
D. — Action du poumon sur le sucre du sang 129
E. — Étude de la zymase de la levure de bière *in vivo* . . . 130
Étude de la takadiastase *in vivo* 131

DEUXIÈME PARTIE

TRAVAUX CONCERNANT L'ORGANISME HUMAIN PHYSIOLOGIE. — PATHOLOGIE. — THÉRAPEUTIQUE. — CLINIQUE

I. — *Maladies du Rein* 134

A. — **Recherches anatomo-pathologiques** 134
Le rein chez l'homme 134
Étude comparative des lésions histologiques du rein et de son examen fonctionnel 135
Syphilis du rein 137

B. — **Recherches de physiologie pathologique** 138
L'albuminurie provoquée par l'absorption de blanc d'œuf . 138
Albuminurie acéto-soluble 139
Cylindrurie 140
Influence du chlorure de sodium sur le fonctionnement du rein 140
Néphrites unilatérales 142
Néphrite atrophique unilatérale 143
Rôle des néphrotoxines en pathologie humaine 144
Lésions unilatérales du rein. Action des néphrotoxines . . 144
Lésions bilatérales du rein. Propriétés néphrotoxiques du sérum 145
Débilité rénale 146

C. — **Manifestations cliniques** 148
Albuminuries intermittentes 148
Albuminuries du début de la tuberculose pulmonaire . . . 149
Les néphrites chroniques sans albuminurie 149
Syndrome hémorragique urémique 149
Chylurie 150
Néphrite suraiguë à la suite d'ingestion répétée de petites doses de sous-acétate de plomb 150

D. — **Les troubles humoraux dans les néphrites** 150
Azotémie dans les néphrites (valeur pronostique) 150
Azote résiduel et azote total du sang 151
Sucre libre dans les néphrites 153
Sucre protéidique dans les néphrites. Hyperprotéidoglycémie 153
I. — Hyperprotéidoglycémie au cours des néphrites. 153

II. — Étude comparée de l'hyperprotéidoglycémie et des données fournies par les différentes méthodes d'exploration rénale 156
III. — Quelle signification doit-on donner à l'hyperprotéidoglycémie dans les néphrites 157
IV. — Hyperprotéidoglycémie et modification des albumines plasmatiques 161
État d'acidose chez les néphritiques 162
Carbone résiduel dans le plasma sanguin 163
Créatine et créatinine urinaires dans les néphrites 163

E. — **Thérapeutique des affections rénales** 163
L'anesthésie chez les urinairès 163
Valeur thérapeutique des injections intraveineuses de solution hypertonique de glucose au cours des néphrites azotémiques 164
Opothérapie rénale et albuminurie intermittente 164
Influence de la médication bismuthique sur le rein 164
Hypertension obligatoire des néphro- et artério-scléreux. Sa valeur thérapeutique 165
Les cures thermales dans les affections rénales 166

II. — ***Le Diabète*** . . . .

I. — **Symptômes et formes cliniques** 167
Formes cliniques du diabèle 167
Diabète intermittent. Diabète à minima 168
Glycosuries des blessés de guerre 168
Coma diabétique et crises convulsives 169
Acromégalie et diabète 169
Thyroïde et diabète 169
Diabète pancréatique 170
Insuffisance pancréatique externe dans le diabète sucré . . 170
Xanthome diabétique 171
Diabète et grossesse 171
Diabète syphilitique 171

II. — **Physiologie pathologique du diabète** 172
A. — GLYCÉMIE 172
Le sucre protéidique chez les diabétiques 172
Indice glycémique de tolérance 172
Quelques modifications du plasma sanguin et de l'urine au cours du jeûne chez le diabétique 172

Les effets de la ponction lombaire sur la glycémie et la glycosurie chez les diabétiques 173
Le pouvoir glycolytique dans le sang des diabétiques . . . 173
B. — Seuil du glucose et ses variations dans le diabète. . . 176
C. — Acidose. 177
État d'acidose. Méthode d'épreuve et traitement 177
Acidose du jeûne hydrocarboné et acidose diabétique. . . 177
Importance du dosage de l'acide β oxybutyrique dans l'appréciation de l'acidose 178
La tension de l'acide carbonique dans l'air alvéolaire comme méthode d'appréciation de l'acidose dans le diabète. 178
D. — La salive chez les diabétiques 180
E. — Créatine et créatinine urinaires chez les diabétiques . 180
F. — Carbone résiduel dans le plasma sanguin 181

III. — **Les troubles de la nutrition et le traitement du diabète** 181
A. — Métabolisme des hydrates de carbone chez les diabétiques 183
Coefficient d'assimilation hydrocarbonée ; coefficient quantitatif et qualitatif 183
Tolérance paradoxale du diabétique pour les H. de C. . . 183
Valeur de la pomme de terre comme aliment chez le diabétique. 184
Régime lacté 185
Levulose 185
Diabète, acide β oxybutyrique et levulose. 185
La levulose dans le traitement du diabète 185
B. — Métabolisme des albuminoides chez les diabétiques . . . 187
La viande chez les diabétiques 187
De l'influence de l'alimentation azotée sur le coefficient d'assimilation des H. de C. dans le diabète simple . . . 188
C. — Métabolisme des graisses chez les diabétiques 188
Les corps gras dans la ration du diabétique 188
D. — Régimes équilibrés 189
Corps gras et régimes équilibrés 190
Régime équilibré et acidose diabétique 190
Les régimes équilibrés : leur importance et leur rôle en pathologie 191
Régime équilibré dans le diabète simple 191
Régime équilibré dans le diabète consomptif. 193

E. — Les sels minéraux et les vitamines 194
F. — Traitement général du diabète et cures diététiques. . . 195
La cure de Bouchardat et le traitement du diabète sucré. Diabète simple 195
Le diabète consomptif 195
Les régimes de l'acidose. 195

G. — Les médicaments dans le diabète 196
Traitement médicamenteux. 196
Les injections intraveineuses de bicarbonate de soude dans le coma diabétique 196
Antipyrine chez les diabétiques. 197
Santonine chez les diabétiques 198
Stations thermales chez les diabétiques 198

H. — Insuline. 198
Son emploi chez les diabétiques. 198
Les effets généraux de l'insuline chez le diabétique. . . . 198
A quels diabétiques doit-on prescrire l'insuline?. 199
Étude de l'action de l'insuline chez le diabétique acidosique 200
Influence de l'insuline sur l'assimilation des corps gras . . 200
Insuline et tuberculose pulmonaire 203

III. — *Maladies de la nutrition*. . . . .

A. — **Maladies par carence** 204
Traitement préventif et curatif des maladies par carence . 204
Les régimes des maladies par carence. 204

B. — **Goutte**. 205
Thérapeutique de la goutte. 205

C. — **Obésité** 205
Traitement général de l'obésité 205
Cures opothérapiques dans l'obésité. 205

D. — **Diabète insipide**. 206

E. — **Rhumatisme chronique** 206
Physiologie pathologique et formes cliniques. 206
Huile iodée en injection intraveineuse. 207
Stations thermales chez les rhumatisants. 207

F. — **Œdèmes de Quincke et œdèmes alimentaires** 207

IV. — ***Maladies infectieuses*** . . . .

A. — **Fièvre typhoïde et fièvres paratyphoïdes** 208
Les fièvres paratyphoïdes B. 208
Forme asthénique de la fièvre typhoïde et son traitement . 208
Colites ulcéreuses et proliférantes paratyphoïdiques. . . . 209
Péritonite par propagation 211
Syndrome méningé et azotémie au cours des maladies typhoïdiques 211
Un cas de pneumo-typhus 212
Abcès provoqué à bacille typhique 213
Epidémie de typho-diphtérie 213
Vaccinothérapie de la fièvre typhoïde et de la fièvre paratyphoïde B 214
Les maladies typhoïdes et la vaccinothérapie antityphique . 215

B. — **Dysenterie** 216
Vaccinothérapie antidysentérique 216
Traitement des dysenteries. 217
Abcès du foie dans la dysenterie bacillaire. 217
Abcès du foie et diarrhée des tranchées 218

C. — **Paludisme** . . . .
Le Paludisme dans un coin des Flandres. 218
Purpura généralisé chez un paludéen 220

D. — **Colibacillose**. 220
E. — **Septicémie streptococcique** 221
F. — **Peste**. 222

V. — ***Maladies du Cœur et du Sang***. . . . .

Nanisme mitral 223
Nanisme mitral, formes cliniques 224
Rétrécissement tricuspidien. 224
Tuberculose de l'endocarde et de la rate sans tuberculose pulmonaire 225
Du pouls lent permanent par bradycardie totale. 226
Des bradycardies nerveuses. Du pouls lent permanent par dissociation auriculo-ventriculaire d'origine nerveuse. . 226
Syndrome de Raynaud avec ostéopathie au cours de la tuberculose pulmonaire 226
Anémie pernicieuse à rémission. 226
Leucémie myélogène. 227
Splénomégalie du type myéloïde sans myélocythémie . . . 227

Leucémies 229
Lymphomes et pseudo-lymphomes. 229

VI. — *Maladies du système nerveux* . . . .

Un cas d'aphasie motrice due à un ramollissement exactement localisé au pied de la 3e circonvolution frontale . . 230
Un cas d'ictus cérébelleux consécutif à une tumeur du vermis 230
Polynévrite lépreuse unilatérale. 231
Arthropathie trophique de la hanche. 231
Myxœdème et tumeur de l'hypophyse. Contribution à l'étude des insuffisances pluriglandulaires 232
Troubles pupillaires et inégalité pupillaire temporaire à bascule dans le syndrome de Basedow 232
Encéphalite léthargique 233
Encéphalite léthargique à évolution prolongée avec recrudescence tardive. Grossesse intercurrente. . . 233
Hémorragie méningée et encéphalite léthargique . . . 233
Encéphalite léthargique en trois phases assez distinctes : hoquet, myoclonie, léthargie 234
Un cas d'encéphalite épidémique à localisation bulbo-protubérantielle. 234
Traitement de l'encéphalite épidémique par le salicylate de soude en injections intraveineuses 234
Les injections intraveineuses de chlorure de calcium dans la tétanie 235

VII. — *Maladies de l'appareil respiratoire*. . . . . .

Examen de l'exsudat et de la perméabilité pleurale au cours des pleurésies rhumatismales 236
Manifestations pulmonaires au cours de l'épidémie de grippe et leur traitement 237
Injections intratrachéales d'huile goménolée 239
Sérothérapie pulmonaire par voie trachéale 237
Gangrène pulmonaire et sérothérapie 240

VIII. — *Maladies de l'appareil digestif, du foie et du pancréas* 241

Hémorragie intestinale mortelle dans un cas de pneumonie. 241
Tubage duodénal dans les ictères chroniques et les cholécystites. 241

Lésions cellulaires dans les cirrhoses humaines. 241
Kyste hydatique double du foie. Mort subite par rupture dans le canal hépatique 242
Rétention pancréatique dans le cancer de la tête du pancréas 242

IX. — *Intoxications*. . . . .

Accidents occasionnés par les gaz toxiques ou asphyxiants. 243
Intoxication oxycarbonée ; gangrène sèche cutanée. . . . 244
Amaurose quinique 244
Vomissements incoercibles de la grossesse et médication adrénalinique. 244

X. — *Travaux divers*. 246

Suc protéïdique chez les cancéreux 246
Sporotrichose. Sporotrichose intramusculaire chez l'homme et sporotrichoses expérimentales 246
Lipomatose symétrique. 247
Exostoses ostéogéniques multiples. 249
Ostéomes musculaires post-traumatiques. 248
Traitement de la gelûre des pieds et des brulûres. 250

Travaux effectués sous la direction de M. F. Rathery. 251

Coulommiers. — Imp. E. DESSAINT. — 4-25